

Neurologie pro praxi

2024

3

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 25 | 2024

HLAVNÍ TÉMA – STATUS EPILEPTICUS

Konvulzivní status epilepticus a jeho časná léčba

Nekonvulzivní status epilepticus

Refrakterní a super-refrakterní status epilepticus

Nově vzniklý refrakterní status epilepticus

Specifika status epilepticus u dětí

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vznikající doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruch: mezioborový konsenzus

Dravetové syndrom v dospělosti

Nové možnosti léčby spektra ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Spastická paraparéza jako klinická manifestace závažné X-vázané adrenoleukodystrofie

SDĚLENÍ Z PRAXE

Adherence k léčbě u roztroušené sklerózy: kazuistiky tří pacientek na vysoce účinné terapii ocrelizumabem



Kesimpta® ofatumumab

VYSOCE ÚČINNÁ TERAPIE (HET) RELAPS-REMITENTNÍ FORMY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY¹

- ✓ **Setrvalá účinnost a příznivá bezpečnost^{1,3}**
- ✓ **Jednoduché dávkování (1x měsíčně)¹**
- ✓ **Subkutánní podání (SensReady pero) v domácím prostředí^{1*}**
- ✓ **Bez nutnosti hospitalizace, premedikace a monitorace při podání¹**

*První dávka má být podána pod vedením zdravotnického pracovníka.¹



SÍLA S ELEGANCÍ



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Zkrácená informace • Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0,4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** *Reakce související s injekcí: Pacienti mají být informováni, že se mohou vyskytnout systémové reakce související s injekcí (SIRR), obvykle do 24 hodin a převážně po první injekci. Příznaky zahrnují horečku, bolest hlavy, myalgii, zimnici, únavu, vyrážku, kopřivku, dušnost a angioedém (např. otok jazyka, hltanu nebo hrtanu) a vzácné případy, které byly hlášeny jako anafylaxe. Některé příznaky SIRR mohou být klinicky nerozlišitelné od akutních hypersenzitivních reakcí 1. typu (zprostředkovaných IgE). Hypersenzitivní reakce se může projevit během kterékoli injekce, i když se obvykle neprojeví při první injekci. Pacienti se známou hypersenzitivní reakcí na ofatumumab zprostředkovanou IgE nesmí být ofatumumabem léčeni*. Infekce: Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie). **Progressivní multifokální leukoencefalopatie (PML):** Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MRI nálezu, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. **Reaktivace viru hepatitidy B:** U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jádrovému antigenu hepatitidy B (HBcAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HBcAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B. **Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů:** Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. **Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů.** **Očkování:** Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí, protože nejsou očekávány žádné interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů. Při současném podávání imunosupresivních přípravků s ofatumumabem je třeba vzít v úvahu riziko aditivních účinků na imunitní systém. Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Kesimpta a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu. **Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.** Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. **Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka.** **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové). Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Pokud je to nezbytné, může být přípravek Kesimpta jedenkrát uchováván nechlazený po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C). Pokud se během této doby nepoužije, může být přípravek Kesimpta vrácen do chladničky na maximálně 7 dní. Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Kesimpta je k dispozici v jednotlivých baleních obsahujících 1 předplněné pero a v mnohočetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/21/1532/001-004. Datum registrace: 26.3.2021 Datum poslední revize textu SPC: 18.01.2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC Kesimpta. 2. Rozhodnutí SÚKL o stanovení výše a podmínek úhrady LP Kesimpta ze dne 10.3.2022 – Správní řízení sp. zn. SUKLS143841/2021. 3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 2020;383:546-57. Suppl. Appendix.

Novartis s. r. o., Na Pankráči 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ2403114876/03/2024

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

před 80 lety se změnila druhá světová válka. Je to pro nás velmi důležitá informace. I když jsme se narodili po válce (nebo dlouho po válce), byla porážka nacistů podstatná pro naši budoucnost. Dne 6. 6. 1944 zaútočily britské, americké a kanadské armády na francouzskou Normandii, okupovanou (jako celou Francii) německými nacisty. Byl to D-Day. Němci nevěděli, že útok bude na Normandii. Britové předstírali, že budou útočit na Pas-de-Calais, tedy úžinu u Calais. Německá armáda se tam shromáždila, byly tam čtyři pancéřové divize. Německé ponorky ostřelovaly a někdy potápěly britské a americké lodě. Němci také ztratili značnou část letectva, netroufali si už letět a bombardovat Británii, a tak nezjistili, že armáda se shromažďuje u Southamptonu. Věřili, že útok bude proveden na Calais. Ale nebyl, byla to léčka na nacisty a útok byl proveden na Normandii. Armádě velel americký generál Dwight Eisenhower – poz-

ději po válce americký prezident (1953–1961). Britové, Američané a Kanadané propluli na lodích z Anglie do Normandie. Britové útočili na pláže Sword, Juno a Gold, Američané na pláž Utah a Omaha. Armády se vylodily a postupovaly, jen na pláži Omaha byla silná německá obrana. Během prvního dne se tam vylodilo 155 000 vojáků. Němci měli těžší a kvalitnější tanky, které rozbíjely tanky britské. Ale nakonec to vyřešilo letecké bombardování, které německé tanky zničilo. Spojenci postupovali, i když to nebylo jednoduché. Le Havre byl dobit až 12. září. Britská Special Operations Executive vytvořila plán zapojení francouzského odboje do vylodění. Zadala rozkazy týkající se rozsáhlých sabotáží železnic, komunikačních center, spojovacích drátů či elektrických rozvodů, což mělo paralyzovat schopnost Němců v oblasti výsadku bojovat. Armády postupovaly, Němci utíkali a Francouzi dobili Paříž 25. 7. 1944. Útok na fašistické Německo se podařil a armády dál postupovaly přes Francii do Německa. Německo

kapitulovalo 8. 5. 1945. Další den, po několika dnech pražského povstání, 9. 5. sovětská armáda osvobodila Prahu.

Československá armáda bojující proti nacistům, původně ve Francii, pak na Středním východě, a nakonec i v Británii, však asi nebyla zpočátku příliš uznávaná. Dostala se do Normandie až v srpnu 1944 a obléhala město Dunkerque až do konce války – německá armáda se v květnu 1945 musela vzdát. Jen asi 140 mužů bylo přesunuto k osvobození Československa. Vojsku velel plukovník Klapálek, který byl velmi aktivním vojákem. Do Prahy přijel 17. 5. 1945 – cválal na bílém koni.

Na vaše příspěvky se i s redakční radou těší

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,
FCMA, FANA, FEAN
předseda redakční rady



Obr. 1. Vylodění v Normandii



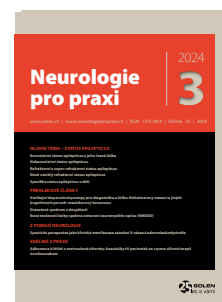
Obr. 2. Vojáci a generál Eisenhower



Obr. 3. Postup armády v Normandii



www.neurologiepropraxi.cz



SLOVO ÚVODEM

- 167** prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN
Slovo úvodem

HLAVNÍ TÉMA – STATUS EPILEPTICUS

- 173** prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. David Krýsl, Ph.D. – editoři hlavního tématu
Status epilepticus – úvod
- 177** doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Konvulzivní status epilepticus a jeho časná léčba
- 182** MUDr. David Krýsl, Ph.D., MUDr. Hana Krijtová, prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Nekonvulzivní status epilepticus
- 192** doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA, MUDr. Michaela Nová
Refrakterní a super-refrakterní status epilepticus
- 198** MUDr. Michaela Nová, doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA
Nově vzniklý refrakterní status epilepticus
- 203** MUDr. Ondřej Horák, MUDr. Klára Brožová, MUDr. Martin Kudr, Ph.D.
Specifika status epilepticus u dětí

» NEUROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 25, 2024, ČÍSLO 3

TIRÁŽ

Předseda redakční rady: prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN **Místopředseda redakční rady:** prof. MUDr. Pavol Traubner, PhD.

Redakční rada: prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP, doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD., prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Pavel Rössner, Ph.D., prof. MUDr. Robert Rusína, Ph.D., doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Širší redakční rada: doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D., prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., doc. MUDr. Hana Brožová, Ph.D., MUDr. Milošlav Dvorák, PhD., doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., prof. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D., prof. MUDr. Peter Kukumberg, PhD., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. Ján Necpál, MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D., doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D., prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Roth, CSc., doc. MUDr. Štefan Sívák, PhD., prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., doc. MUDr. Pavel Šiarnik, Ph.D., prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD., prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., MUDr. Branislav Veselý, Ph.D., MUDr. David Zeman, Ph.D.

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Šéfredaktorka:

Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Mgr. Tereza Krejčí

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201

Citační zkratka: Neurol. praxi.

Registrace MK ČR pod číslem 10340

ISSN 1213-1814 (print)

ISSN 1803-5280 (online)

Časopis je excerpován do:

EBSCO, Bibliographia Medica Českoslovača.

Články prochází dvojistou recenzí. Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otisknutí rukopisu není právní nárok.

Předplatné šesti čísel časopisu včetně supplement na rok 2024.

ČR: tištěná 1 980 Kč, elektronická 1 188 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →
předplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.

SR: tištěná 36€, elektronická 24€.

Objednávky na www.solen.sk →
předplatne@solen.sk
nebo (00421) 252 632 409 .



25 SOLEN
let s vámi

- léčí příčinu
- viditelně mění životy pacientů^{1,2}

První a jediný schválený IgG Fc fragment pro léčbu generalizované myasthenia gravis u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům^{2,3}

Zkratky: Fc = fragment krystalizovatelné oblasti; IgG = imunoglobulin G.

Reference: 1. Howard JF et al. Lancet Neurol 2021;20(7):526-536. 2. Vyvgart EMA SmPC <https://www.ema.europa.eu/>. 3. Wolfe GI et al. J Neurol Sci 2021;430:118074.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Zkrácená informace o přípravku Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok▼, Vyvgart 1 000 mg injekční roztok▼

Název přípravku: Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučená dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Nežádoucí účinky:*** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená s výkonem. **Není známo (z dostupných údajů nelze určit):** anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** Koncentrát v jednodávkových 20 ml skleněných injekčních lahvičkách s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Název přípravku: Vyvgart 1 000 mg injekční roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml (180 mg/ml). • **Léková forma:** injekční roztok • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. • **Nežádoucí účinky:*** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, myalgie. **Není známo (z dostupných údajů nelze určit):** anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** 5,6 ml roztoku v 6 ml skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Informace o všech přípravcích Vyvgart:

• **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Terapeutická indikace:** Přidatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití:*** **Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myasthenia gravis (MGFA)** – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. **Infekce** – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. **Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce*** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. Pokud se objeví reakce, infuze má být na základě závažnosti reakce podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce*** – Byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění. Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Imunizace*** – U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby podávány kdykoli podle potřeby. **Imunogenita*** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 35 % pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 20 % pacientů léčenými intravenózní lékovou formou. **Léčba imunosupresivou a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zrušení nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Lékové a jiné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě těhotných a kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Inkompatibility:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v SmPC. • **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industriestraat-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001, EU/1/22/1674/002 • **Datum první registrace:** 10. srpna 2022 • **Datum revize textu:** 11/2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

*Prosím, všimněte si změny v informacích o přípravku.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

CZ-VV-003-04/2023-R03, datum přípravky: 11/2023

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 210** prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., MUDr. Vanda Franková, prof. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D., doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., MUDr. Ing. Klára Knápková, MUDr. Astrid Matějková, MUDr. Zuzana Šnajdrová, MUDr. Hana Vaňková, Ph.D.
Vznikající doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruch: mezioborový konsenzus
- 216** doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D., prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.
Dravetové syndrom v dospělosti
- 224** prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, Ph.D.
Nové možnosti léčby spektra ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 231** RNDr. Anna Uhrová Mészárosová, Ph.D., MUDr. Jana Laštůvková, MUDr. Filip Cihlář, Ph.D., doc. MUDr. Alena Šantavá, CSc., MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.
Spastická paraparéza jako klinická manifestace závažné X-vázané adrenoleukodystrofie

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 240** MUDr. Jana Pavlíčková, Ph.D.
Adherence k léčbě u roztroušené sklerózy: kazuistiky tří pacientek na vysoce účinné terapii ocrelizumabem

**Neurologie
pro praxi
na rok 2024**

**Už máte
předplaceno?**

**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU
NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

6 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

Čtení na tabletech,
PC a telefonech

Přístup do archivu
časopisu on-line

Cena předplatného
na rok 2024: 1 980 Kč

OBJEDNÁVEJTE

www.neurologiepropraxi.cz

predplatne@solen.cz

585 204 335



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

NYNÍ MŮŽETE OVLIVNIT ŽIVOT PACIENTŮ S FRIEDREICHOVOU ATAXIÍ (FA)¹

I MALÉ VĚCI MOHOU MÍT VELKÝ VÝZNAM

PRVNÍ LÉK, KTERÝ POMÁHÁ ZPOMALIT PROGRESI FA A POMÁHÁ ZACHOVAT MOTORICKÉ FUNKCE^{1, 2}

SKYCLARYS[™]
(omaveloxolone) 50 mg capsules



Přípravek SKYCLARYS je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie (FA) u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let.¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SKYCLARYS

Název přípravku: Skyclarys 50 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg omaveloxolonu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Skyclarys je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu omaveloxolonom má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů s Friedreichovou ataxií. Doporučená dávka je 150 mg omaveloxolonu (3 tvrdé tobolky, jedna o síle 50 mg) jednou denně. Pokud po užití přípravku dojde ke zvracení, nemá být lék nahrazen další dávkou. Pokud dojde k vynechání dávky, má být další dávka užitá následující den jako obvykle. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Přípravek je určen k perorálnímu podání. Omaveloxolon se má užívat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Tobolky přípravku Skyclarys se mají polykat celé. U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, je možné tobolky přípravku Skyclarys otevřít a celý obsah nasypat na 2 polévkové lžičce jablečného pyré. Pacienti musí celou směs léčivého přípravku a jídla okamžitě zkonzumovat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Přípravená směs se nesmí uchovávat k dalšímu použití. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa-Pugha) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa-Pugha) se má dávka snížit na 100 mg jednou denně, přičemž je nutné pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Pokud se objeví nežádoucí účinky, má se zvážit snížení dávky na 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) se nemá přípravek používat. Bezpečnost a účinnost přípravku Skyclarys u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyly dosud stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Zvýšení hladin aminotransferáz:** Léčba omaveloxolonom v klinických hodnoceních s pacienty s Friedreichovou ataxií byla spojena se zvýšením hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Hladiny ALT, AST a bilirubinu mají být před zahájením léčby omaveloxolonomem monitorovány jednou měsíčně během prvních 3 měsíců léčby a poté pravidelně podle klinické indikace. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na $> 5 \times$ ULN, je třeba léčbu omaveloxolonomem okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Pokud se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání omaveloxolonu znovu zahájeno. Pokud se hladiny ALT nebo AST zvýší na $> 3 \times$ ULN a hladina bilirubinu se zvýší na $> 2 \times$ ULN, je třeba léčbu omaveloxolonomem okamžitě přerušit a co nejdříve zopakovat vyšetření funkce jater. Ve vyšetřeních se má pokračovat podle potřeby. Jakmile se laboratorní abnormality stabilizují nebo ustoupí, může být podávání přípravku Skyclarys znovu zahájeno s odpovídající frekvencí monitorování funkce jater. **Lékové interakce:** Omaveloxolon je přímým metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Souběžné používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 může významně zvýšit systémovou expozici omaveloxolonomem. Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky omaveloxolonomu a monitorování stavu pacienta. Souběžné používání omaveloxolonomu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 může významně snížit expozici omaveloxolonomem, což může snížit účinnost omaveloxolonomu. Pacienti, kteří jsou léčeni omaveloxolonomem, je třeba upozornit, aby se při užívání omaveloxolonomu vyhnuli souběžnému používání induktorů CYP3A4. Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní léčiva. **Abnormality hladin lipidů:** Léčba omaveloxolonomem byla spojena se zvýšením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL) a snížením hladiny cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL). Před zahájením léčby omaveloxolonomem mají být vyhodnoceny parametry lipidů a během léčby mají být tyto hodnoty pravidelně monitorovány. Abnormality hladin lipidů je třeba léčit podle standardních klinických doporučení. **Zvýšení hladiny natriuretického peptidu typu B (BNP):** Léčba omaveloxolonomem byla spojena se zvýšením hladiny BNP, ale bez současného zvýšení krevního tlaku nebo přidružených příhod přetížení organismu tekutinami nebo městnavého srdečního selhání. Kardiomyopatie a diabetes mellitus jsou u pacientů s Friedreichovou ataxií časté. Hladiny BNP mají být monitorovány před léčbou a pravidelně během léčby. Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky městnavého srdečního selhání souvisejícího s přetížením organismu tekutinami, jako jsou náhlý přírůstek tělesné hmotnosti ($\geq 1,4$ kg za 1 den nebo $\geq 2,3$ kg za 1 týden), periferní otoky a dušnost. Pokud se objeví známky a příznaky přetížení organismu tekutinami, má být hladina BNP (nebo NT-proBNP) monitorována a má se postupovat podle standardních klinických doporučení. Léčba přípravkem Skyclarys má být během řešení přetížení organismu tekutinami přerušena. Pokud nelze přetížení organismu tekutinami náležitě řešit, má být léčba přípravkem Skyclarys ukončena. Podle klinického posouzení se důrazně doporučuje častější sledování pacientů, kteří byli nedávno hospitalizováni z důvodu přetížení organismu tekutinami v důsledku základního onemocnění jako kardiomyopatie, diabetické CKD IV. stupně nebo jiné etiologie. **Snížení tělesné hmotnosti:** Léčba přípravkem Skyclarys byla spojena s mírným poklesem tělesné hmotnosti. Je třeba pacientům doporučit, aby pravidelně sledovali svou tělesnou hmotnost. Pokud dojde k nevyvětřitelnému nebo klinicky významnému poklesu tělesné hmotnosti, pacient má být dále vyšetřen. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Omaveloxolon je substrátem CYP3A4. Souběžné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (např. klaritromycinu, itraconazolu, ketokonazolu, ciprofloxacinu, cyklosporinu, flukonazolu a fluvoxaminu) nebo induktorů CYP3A4 (např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, primidonu, rifampicinu, třezalky tečkované a efavirenzu) ovlivní farmakokinetiku omaveloxolonomu. Grapefruit a grapefruitová šťáva jsou inhibitory CYP3A4, proto je třeba pacienty upozornit, aby se jejich konzumací při užívání přípravku Skyclarys vyhnuli. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Skyclarys se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nemá používat. Pacienti mají před zahájením léčby přípravkem Skyclarys, během léčby a po dobu 28 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Skyclarys může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Je třeba doporučit pacientkám, aby se vyhnuly souběžnému používání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (např. ve formě tablet, náplastí, vaginálních kroužků). Ženy, které užívají hormonální antikoncepci, mají být poučeny, aby během souběžného používání a po dobu 28 dnů po ukončení užívání přípravku Skyclarys používaly alternativní metodu antikoncepce (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo další nehormonální antikoncepční prostředky (např. kondomy). Údaje o přítomnosti omaveloxolonomu v lidském mateřském mléce nejsou k dispozici. Riziko pro kojenné děti nelze vyloučit. Přípravek Skyclarys se v období kojení nemá podávat. Údaje o účincích přípravku Skyclarys na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Omaveloxolon má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití omaveloxolonomu se může objevit únavu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: chřipka, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, orofaryngeální bolest, nauzea, průjem, zvracení, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, bolest zad, svalové spazmy, únava, snížení tělesné hmotnosti. Časté: infekce močových cest, hypertriacylglycerolemie, zvýšená hladina lipoproteinů o velmi nízké hustotě, bolest horní části břicha, bolest břicha, zvýšená hladina GGT, dysmenorea, zvýšená hladina BNP. **Předávkování:** Pro přípravek Skyclarys neexistuje žádné specifické antidotum. Stav pacientů, u nichž dojde k předávkování, je nutno pečlivě sledovat a poskytnout jim odpovídající podpůrnou léčbu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 50 mg. Balení obsahující 90 (1 lahvička) tvrdých tobolek. Lahvička z HDPE s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná indukční fólií. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Reata Ireland Limited, Block A, George's Quay Plaza, George's Quay, Dublin 2, D02 E440, Irsko. **Reg. číslo:** EU/1/23/1786/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 02/2024.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, www.biogen.com.cz

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku. Reata Ireland Limited. Datum revize textu 02/2024. 2. Lynch DR et al. Ann Neurol. 2021; 89(2): 212 – 225.

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání
jsme zaregistrovali
31 960 lékařů

Počet **zobrazení**
webových stránek
našich časopisů je
959 120 za měsíc

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**



Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



V našich časopisech
jsme vydali **16 523**
odborných článků

Nevěnujeme
se jen práci.
V Solenu se
narodilo **45 dětí**

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



 **SOLEN**
let s vámi

Status epilepticus – úvod

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. David Krýsl, Ph.D. – editoři hlavního tématu

Centrum pro epilepsie Motol, člen ERN EpiCARE

Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Status epilepticus (SE) je urgentní klinickou situací s potenciálně významnou morbiditou a mortalitou. Vzniká buď v důsledku selhání mechanismů odpovědných za ukončení epileptických záchvatů, nebo iniciací mechanismů, které vedou k jejich abnormálně dlouhému trvání. Prognóza SE závisí na etiologii, věku, symptomatologii a délce trvání.

Klasifikace Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) rozlišuje mezi SE bez výrazných motorických fenoménů (nekonvulzivní status epilepticus, NCSE) a SE s výraznými motorickými fenomény, včetně tonicko-klonického (konvulzivní status epilepticus, CSE), fokálního motorického, myoklonického, tonického a hyperkinetického SE (Trinka et al., 2015).

Klinické projevy se mohou u pacienta v průběhu jedné epizody status epilepticus vyvíjet. Tato evoluce, a zejména její konečná fáze, ovlivňuje prognózu SE – ta je příznivější u prostého CSE oproti sekvenci NCSE → CSE, a ta je příznivější než evoluce CSE → NCSE (Letinger et al., 2019) (Obr. 1).

Podle definice ILAE z roku 2015 je SE stav, kdy záchvatová aktivita přetrvává déle, než je obvyklé pro daný typ záchvatu, a kdy je nízká pravděpodobnost jeho spontánního ukončení (čas T1). V poslední době se časové lhůty pro T1 zkrátily – u CSE je tato doba stanovena na 5 minut, pro stanovení diagnózy NCSE je nutné trvání záchvatové aktivity aspoň 10 minut. Za SE se též považuje situace, kdy se opakují jednotlivé záchvaty, aniž v mezidobí dojde k plnému návratu vědomí. Zatímco čas T1 definuje abnormálně dlouhý záchvat, čas T2 je doba, po jejímž uplynutí může přetrvávající záchvatová aktivita navodit sekundární neuronální poškození a významně se dále zvyšuje mortalita a morbidita – u CSE je T2 stanoven na 30 minut, u NCSE je tato doba delší a závisí na typu záchvatu (Trinka et al., 2015).

Stanovení časových kritérií ze strany ILAE bylo důležitým krokem směrem k diagnostické standardizaci a zvýšilo tlak na včasné zahájení léčby. Pro úspěšnost léčby je kromě jejího

včasného podání zásadní i použití dostatečných dávek zvolených léků – otálení a poddávkování jsou nejčastější příčinou selhání. Klíčové pro postup a léčbu je také včasné stanovení etiologie, která SE podmiňuje (jako příklad pro vybrané etiologie NCSE viz Tab. 1, lze ale vztáhnout na SE obecně). Ovlivnění příčiny vyvolávající SE v ně-

kterých případech zásadně ovlivňuje prognózu pacienta.

V následujících příspěvcích jsou v detailu popsány různé fáze a různé klinické typy status epilepticus, se kterými se v klinické praxi setká- váme častěji nebo ojediněle. Zvláštní článek je pak věnován specifikům dětského věku.

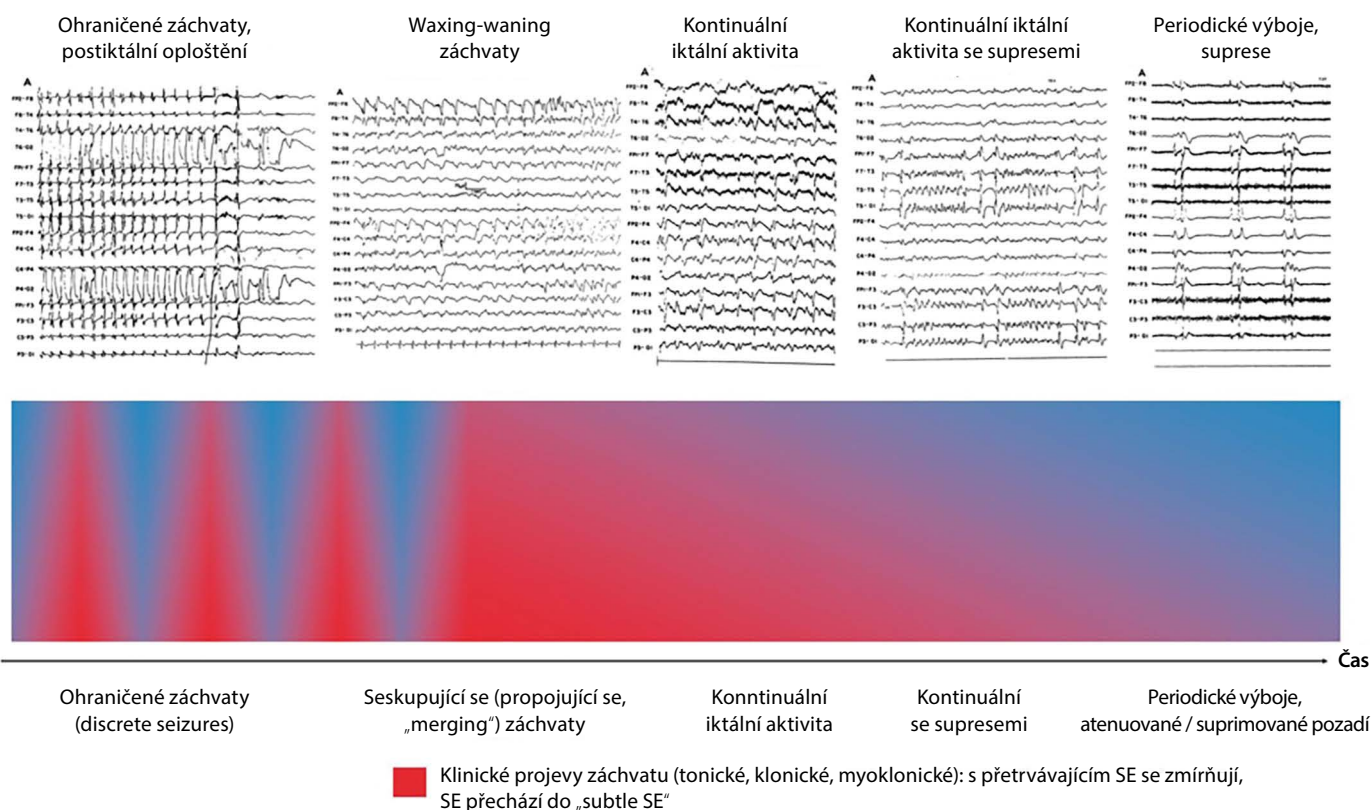
Tab. 1. Vybrané příčiny akutního symptomatického NCSE (podle Ruegg et al., 2017)

Etiologie neznámá („kryptogenní“)
Etiologie známá („symptomatická“):
A. Strukturální léze:
a. Ischemické cévní mozkové příhody (teritoriální > lakunární)
b. Trombózy mozkových splavů
c. Mозkové hemoragie (intracerebrální lobární > subarachnoidální > subdurální hematom > epidurální hematom)
d. Traumatické poškození CNS
e. Mозkové nádory (low grade > high grade > metastázy > lymfom > meningeomatóza)
B. Infekce:
a. Bakteriální meningitida (akutní či chronická)
b. Mозkový absces, mozkový empyém
c. Virové encefalitidy (herpetická encefalitida, klíšťová meningoencefalitida, HHV-6 encefalitida při imunosupresi)
d. Progresivní multifokální leukoencefalitida (PML)
e. HIV encefalopatie
f. Tuberkulóza
g. Neurocysticercóza
h. Toxoplazmóza
i. Kryptokokóza
C. Autoimunitní a systémová zánětlivá onemocnění:
a. Autoimunitní a paraneoplastické encefalitidy
b. Systémový lupus erythematosus, systémové a primární CNS vaskulitidy
c. Sarkoidóza
d. Roztroušená skleróza
e. Hashimotova encefalitida (SREAT)
D. Neurodegenerativní onemocnění:
a. Alzheimerova choroba
b. Frontotemporální lobární degenerace
c. Kortikobazální degenerace
d. Multiinfarktová demence, ischemická mikroangiopatie
e. Creutzfeldt-Jakobova nemoc
E. Encefalopatie
a. Metabolické (hypoglykemie, hyperglykemie, hyponatremie, hypomagnezemie, hypokalcemie)
b. Endokrinní (hypotyreóza, hypertyreóza, metabolicko-toxická encefalopatie)
c. Sepse, septická encefalopatie
d. Postanoxická encefalopatie
e. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)
f. Mitochondriopatie (MELAS, MERRF, PCD19)
F. Léky a toxiny:
a. Antibiotika (cefalosporiny 4. generace, zvl. cefepim, peniciliny či karbapenemy)
b. Chemoterapeutika (tacrolimus, ifosfamid, busulfan, L-asparagináza, cis-platina, cyklosporin, bevacizumab)
c. Teofylin
d. Stimulancia (amfetaminy a jejich deriváty)
e. Opiáty (vč. tramadolu)
f. Ostatní (antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika)
G. Obstrukční hydrocefalus
H. Eklampsie

HLAVNÍ TÉMA

STATUS EPILEPTICUS – ÚVOD

Obr. 1. Vývoj konvulzivního SE v čase. Červenou barvou ve spodním obrázku je zobrazena konvulzivní aktivita – v úvodu má SE charakter ohraničených záchvatů, které postupně splývají a přecházejí do kontinuální konvulzivní aktivity, která v dalším vývoji SE postupně odeznívá a je nahrazena nekonvulzivním „subtle“ SE. Tento klinický vývoj se odráží i ve vývoji EEG obrazu (obrázky nahoře), kdy zprvu izolované záchvaty přecházejí do kontinuální iktální aktivity a posléze do periodických výbojů se supresemi. Ve fázi „subtle“ SE, tedy v pozdní, nekonvulzivní fázi CSE jsou v EEG obvykle pomalé periodické výboje na pozadí suprese (upraveno dle Treiman et al., 1990)



Podle Treiman DM, et al. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus, *Epilepsy Res.*, 5 (1990) 49-60

LITERATURA

1. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60(1):53-62. doi: 10.1111/epi.14607.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force

on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 56(10):1515-1523, 2015. doi: 10.1111/epi.1312

3. Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1990;5(1):49-60.

doi: 10.1016/0920-1211(90)90065-4.

4. Rüegg S, Nonconvulsive Status Epilepticus in Adults: Types, Pathophysiology, Epidemiology, Etiology, and Diagnosis. *Neurology International Open*. 2017; 01(03): E189-E203. doi: 10.1055/s-0043-103383.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Přípravek Epidyolex je indikován k adjuvantní léčbě záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem (LGS) nebo syndromem Dravetové (DS) v použití společně s klobazamem u pacientů ve věku 2 let a starších.

Přípravek Epidyolex je indikován k adjuvantní léčbě záchvatů spojených s komplexem tuberózní sklerózy (TSC) u pacientů ve věku 2 let a starších.

 **Epidyolex**[®]
cannabidiol
Perorální roztok

MĚNÍME JEJICH ŽIVOTY

PROSTŘEDNICTVÍM TRVALÉHO
SNÍŽENÍ POČTU ZÁCHVATŮ
U LENNOX-GASTAUTOVA
SYNDROMU (LGS),
SYNDROMU DRAVETOVÉ (DS)
A KOMPLEXU TUBERÓZNÍ
SKLERÓZY (TSC)¹⁻⁵

Od 1. 4. 2024 je
léčivý přípravek Epidyolex
hrazen z veřejného
zdravotního pojištění.⁶

**Epidyolex je lék schválený pro léčbu
záchvatů spojených s LGS, DS a TSC
dospělých, dospívajících i dětí od 2 let věku.**

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Epidyolex.
2. Thiele EA, et al. JAMA Neurol. 2021;78(3):285-292.
3. Patel AD, et al. Epilepsia. 2021;62(9):2228-2239.
4. Scheffer IE, et al. Epilepsia. 2021;62(10):2505-2517.
5. Thiele EA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Add on Cannabidiol for Treatment of Seizures Associated With Tuberous Sclerosis Complex in an Open-Label Extension Trial. Poster presented at The American Epilepsy Society Annual Meeting; virtual event; December 4-8, 2020.
6. Rozhodnutí LP Epidyolex, Sp. zn. SUKLS282064/2022..

Zkrácená informace o léčivém přípravku EPIDYOLEX (cannabidiolum)

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Název přípravku: Epidyolex 100 mg/ml perorální roztok

Kvalitativní a kvantitativní složení: 1 ml perorálního roztoku obsahuje cannabidiolum 100 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** 1 ml roztoku obsahuje 79 mg bezvodého ethanolu, 736 mg čištěného sezamového oleje, 0,0003 mg benzylalkoholu. **Indikace:** K adjuvantní léčbě záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem (LGS) nebo syndromem Dravetové (DS) v použití společně s klobazamem u pacientů ve věku 2 let a starších. K adjuvantní léčbě záchvatů spojených s komplexem tuberózní sklerózy (TSC) u pacientů ve věku 2 let a starších.

Dávkování a způsob podání: Léčba přípravkem Epidyolex má být zahájena a dále vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou epilepsie.

Doporučené dávky

LGS a DS:

Počáteční dávka – první týden: 2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den);
druhý týden: 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den); **další případně navýšování dávek:** každý týden o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denně (5 mg/kg/den).

Maximální doporučená dávka: 10 mg/kg dvakrát denně (20 mg/kg/den)

TSC:

Počáteční dávka – první týden: 2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den);
druhý týden: 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den); **další případně navýšování dávek:** každý týden o 2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den).

Maximální doporučená dávka: 12,5 mg/kg dvakrát denně (25 mg/kg/den)

Zvláštní skupiny pacientů: Starší pacienti: Dávky volit s opatrností, obvykle začít na dolní hranici rozmezí dávek a brát v úvahu vyšší četnost snížení funkce jater, ledvin nebo srdečních funkcí a současně onemocnění nebo jiné souběžné léčby. **Porucha funkce ledvin:** Kanabidiol lze podávat pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin bez úpravy dávkování. S léčbou pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin nejsou žádné zkušenosti. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) není úprava dávky kanabidiolu nutná. Opatrnost je třeba u pacientů se středně těžkou (Child-Pugh B) nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje nižší počáteční dávka. **Pediatrická populace: S LGS a DS:** Použití kanabidiolu u dětí ve věku do 6 měsíců není relevantní. Bezpečnost a účinnost kanabidiolu u dětí ve věku od 6 měsíců do 2 let nebyly dosud stanoveny. **S TSC:** Použití kanabidiolu u dětí ve věku do 1 měsíce není relevantní. Bezpečnost a účinnost kanabidiolu u dětí ve věku od 1 měsíce do 2 let nebyly dosud stanoveny. **Způsob podání:** Perorální podání. Je třeba užívat trvale buď s jídlem, nebo bez něj, včetně ketogenní diety. Při užívání s jídlem, se má zvážit podobně složený jídel. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti se zvýšenou hladinou aminotransferáz nad trojnásobek horního limitu normální hodnoty (ULN) a hladinou bilirubinu nad dvojnásobek ULN.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Hepatocelulární poškození: Kanabidiol může způsobovat zvýšení hladin jaterních aminotransferáz v závislosti na dávce. Před zahájením léčby kanabidiolem je třeba stanovit hodnoty sérových aminotransferáz (ALT a AST) a celkového bilirubinu. **Běžné sledování:** Hladiny sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu se mají měřit v intervalech 1 měsíc, 3 měsíce a 6 měsíců po zahájení léčby kanabidiolem, a pak v pravidelných intervalech nebo podle klinické indikace. Po změně dávky kanabidiolu na dávku vyšší než 10 mg/kg/den nebo po změně léčivých přípravků (změna nebo zvýšení dávky) s vlivem na játra, se má sledování zopakovat. **Zesílené sledování:** Je třeba, aby u pacientů se zjištěnými zvýšenými hladinami ALT nebo AST, a u pacientů, kteří užívají valproát, byly zjišťovány hodnoty sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu 2 týdny, 1 měsíc, 2 měsíce, 3 měsíce a 6 měsíců po zahájení léčby kanabidiolem a pak v pravidelných intervalech nebo podle klinické indikace. Po změně dávky kanabidiolu na dávku vyšší než 10 mg/kg/den nebo po změně léčivých přípravků s vlivem na játra, se má příslušné sledování zopakovat. Jestliže se u pacienta objeví klinické známky nebo příznaky svědčící o poruše funkce jater, je třeba ihned změřit hladiny sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu a léčbu kanabidiolem přerušit nebo případně ukončit. Kanabidiol je nutno vysadit u všech pacientů s hladinami aminotransferáz vyššími než trojnásobek ULN a hladinami bilirubinu vyššími než dvojnásobek ULN. U pacientů s trvalým zvýšením hladin aminotransferáz na hodnoty vyšší než pětinašobek ULN je také třeba léčbu ukončit. U pacientů s dlouhodobým zvýšením hladin sérových aminotransferáz je třeba posoudit i jiné možné příčiny. Je třeba zvážit úpravu dávky kteréhokoliv současně podávaného léčivého přípravku, o kterém je známo, že má vliv na játra. **Somnolence a sedace:** Kanabidiol může způsobovat somnolenci a sedaci, které se častěji vyskytují na začátku léčby a v průběhu léčby se mohou zmírňovat. Jejich výskyt byl vyšší u pacientů současně užívajících klobazam. Další látky tlumící CNS, včetně alkoholu, mohou účinky somnolence a sedace zvyšovat. **Zvýšená četnost záchvatů:** Během léčby kanabidiolem může dojít ke klinicky relevantnímu zvýšení četnosti záchvatů, což může vyžadovat úpravu dávky kanabidiolu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo vysazení kanabidiolu. **Sebevražedné chování a myšlenky:** U pacientů je třeba sledovat známky sebevražedného chování a myšlenek a zvážit vhodnou léčbu.

Snížení tělesné hmotnosti: Kanabidiol může způsobit úbytek tělesné hmotnosti nebo snížení přírůstku tělesné hmotnosti, pravděpodobně v závislosti na dávce. Kontinuální úbytek tělesné hmotnosti/absenci přírůstku tělesné hmotnosti je zapotřebí pravidelně kontrolovat a případně zvážit pokračování v léčbě kanabidiolem. **Sezamový olej ve složení přípravku:** Tento léčivý přípravek obsahuje rafinovaný sezamový olej, který může vzácně způsobit závažné alergické reakce. **Benzylalkohol ve složení přípravku:** Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0003 mg/ml benzylalkoholu, který může způsobit alergické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Induktory CYP3A4 nebo CYP2C19:** Silný induktor CYP3A4/2C19 rifampicin a další silné induktory CYP3A4 nebo CYP2C19 (např. karbamazepin, enzalutamid, mitotan a třezalka tečkovaná

na), mohou způsobit snížení plazmové koncentrace kanabidiolu, které může vést ke snížení účinnosti. Může být potřebná úprava dávky. **Inhibitory UGT:** Kanabidiol je substrátem UGT1A7, UGT1A9 a UGT2B7. Při současném podávání léků, které jsou známými inhibitory těchto enzymů UGT, je třeba postupovat opatrně. **Současná antiepileptická léčba:** Farmakokinetika kanabidiolu je komplexní a u pacienta může dojít k interakcím se současně užívanými antiepileptiky. Proto má být v rámci pravidelného lékařského dohledu upravena léčba kanabidiolem a/nebo současná léčba antiepileptiky a pacient má být pečlivě sledován. **Klobazam:** Při podávání kanabidiolu s klobazamem dochází k obousměrným FK interakcím. Podle jedné studie u zdravých dobrovolníků může docházet k (trojnásobnému až čtyřnásobnému) zvýšení hladin N-desmethylklobazamu (aktivního metabolitu klobazamu). Navíc byla pozorována zvýšená expozice 7-hydroxykanabidiolu (aktivního metabolitu), jehož plocha pod křivkou (AUC) se zvýšila o 47 %. Dojde-li při současném podávání klobazamu a kanabidiolu k výskytu somnolence nebo sedace, je třeba zvážit snížení dávky klobazamu. **Valproát:** Současné podávání kanabidiolu a valproátu způsobovalo zvýšení aminotransferáz. Pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení aminotransferáz, je třeba u všech pacientů snížit dávku kanabidiolu a/nebo valproátu, dokud se nevrátí zvýšené hladiny aminotransferáz do normálního rozmezí. Současné podávání kanabidiolu a valproátu zvyšuje výskyt průjmu a případů snížené chuti k jídlu. **Stiripentol:** Při současném podávání kanabidiolu a stiripentolu došlo ke zvýšení hladin stiripentolu. **Fenytoin:** Je-li současně s kanabidiolem podáván fenytoin, může být expozice fenytoinu vyšší, protože fenytoin je do značné míry metabolizován prostřednictvím CYP2C9, který je *in vitro* inhibován kanabidiolem. Fenytoin má úzký terapeutický index, proto je nutné při zahájení podávání kanabidiolu v kombinaci s fenytoinem postupovat opatrně. **Lamotrigin:** Lamotrigin je substrátem enzymů UGT včetně UGT2B7, který je *in vitro* inhibován kanabidiolem. Při současném podávání s kanabidiolem mohou být hladiny lamotriginu zvýšené. **Everolimus:** Současné podávání kanabidiolu a everolimu ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo ke zvýšení expozice everolimu přibližně 2,5násobně jak u C_{max} , tak i u AUC. Při zahájení léčby kanabidiolem u pacientů užívajících everolimus sledujte terapeutické hladiny everolimu a podle toho upravujte dávkování. Při zahájení léčby everolimu u pacientů užívajících stabilní dávku kanabidiolu se doporučuje nižší počáteční dávka everolimu s monitorováním terapeutické hladiny léku. **Potenciální účinky kanabidiolu na jiné léčivé přípravky: Substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 a UGT2B7:** Údaje získané *in vitro* a *in vivo* naznačují lékové interakce při současném podávání kanabidiolu se substráty CYP1A2 (např. theofylin, kofein, tizanidin), substráty CYP2B6 (např. bupropion, efavirenz), UGT1A9 (např. diflunisal, propofol, fenofibrát) a UGT2B7 (např. gemfibrozil, morfin, lorazepam). Předpokládá se, že klinicky významné interakce způsobuje i současné podávání kanabidiolu se substráty CYP2C8 (repaglinid) a substráty CYP2C9 (např. warfarin). Údaje získané *in vitro* prokázaly, že kanabidiol inhibuje CYP2C19, což může způsobovat zvýšené plazmatické koncentrace léků, které jsou tímto izoenzymem metabolizovány, např. klobazamu a omeprazolu. Z důvodu možné indukce a inhibice aktivity enzymů je třeba zvážit úpravu dávky substrátů CYP1A2 a CYP2B6, pokud je to klinicky vhodné. ***In vitro* hodnocení lékových interakcí s enzymy UGT:** Získané údaje naznačují, že kanabidiol je reverzibilním inhibitorem aktivity UGT1A9 a UGT2B7 a inhibitorem činnosti zprostředkované UGT1A1, UGT1A4 a UGT1A6. Při podávání kanabidiolu současně se substráty těchto UGT enzymů může být nutné snížení dávky těchto substrátů. **Citlivé substráty P-gp podávané perorálně:** Při současném podávání s kanabidiolem lze pozorovat vyšší expozici jiným perorálně podávaným citlivým substrátům P-gp (např. sirolimu, takrolimu nebo digoxinu). Při současném perorálním podávání je třeba zvážit terapeutické monitorování léčiv a snížení dávky jiných substrátů P-gp. **Ethanol ve složení přípravku:** Jeden ml přípravku Epidyolex obsahuje 79 mg ethanolu, což odpovídá 10 % v/v bezvodého ethanolu. U dospělých s tělesnou hmotností 70 kg to odpovídá 17 ml piva nebo 7 ml vína v jedné dávce. **Těhotenství:** Údaje o podávání kanabidiolu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Kanabidiol se v těhotenství nemá používat, pokud potenciální přínos pro matku jednoznačně nepřevažuje nad potenciálním rizikem pro plod. **Kojení:** Nejsou k dispozici žádné studie u lidí o vylučování kanabidiolu do mateřského mléka. Kojení má být během léčby přerušeno. **Fertilita:** Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku kanabidiolu na fertilitu u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti je třeba poučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud nebudou mít s přípravkem dostatečné zkušenosti, aby mohli posoudit, zda má na jejich schopnosti nepříznivý vliv. **Nežádoucí účinky: Velmi časté ($\geq 1/10$):** snížená chuť k jídlu, somnolence, sedace, průjem, zvracení, pyrexie, únava. **Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):** pneumonie, infekce močových cest, podrážděnost, agrese, letargie, epileptický záchvat, kašel, nauzea, zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšení GGT, vyrážka, pokles tělesné hmotnosti. Popis vybraných nežádoucích účinků je uveden v plné verzi SmPC. **Předávkování:** V případě předávkování je třeba pacienta sledovat a podávat vhodnou symptomatickou léčbu, včetně monitorování životních funkcí. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/19/1389/001-002. **Datum revize:** 05/2023. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz.

Konvulzivní status epilepticus a jeho časná léčba

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.²

¹Centrum pro epilepsie Brno, člen ERN EpiCARE, I. neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

²Centrum pro epilepsie Motol, člen ERN EpiCARE, Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Konvulzivní status epilepticus je tonicko-klonický záchvat trvající déle než 5 minut, nebo opakované tonicko-klonické záchvaty v tomto časovém období, mezi nimiž nedochází k návratu vědomí. Iniciálně je léčen benzodiazepiny – diazepamem i. v., midazolamem i. m. nebo podaným bukálně, nebo diazepamem podaným rektálně. V případě selhání terapie benzodiazepiny je indikováno intravenózní podání protizáchvatových léků – levetiracetamu v dávce 60 mg/kg (maximálně 4 500 mg), valproátu v dávce 40 mg/kg (maximálně 3 000 mg), nebo fenytoinu v dávce 20 mg/kg (maximálně 1 500 mg). V článku uvádíme udržovací dávky léků a věnujeme se jejich významným farmakologickým vlastnostem i možným nežádoucím účinkům. Závěrem zmiňujeme další léky potenciálně využitelné při léčbě konvulzivního status epilepticus, které jsou dostupné ve formě pro intravenózní podání – lakosamid a brivaracetam.

Klíčová slova: konvulzivní status epilepticus, iniciální terapie, benzodiazepiny, rozvinutý status epilepticus, intravenózní protizáchvatové léky.

Convulsive status epilepticus and its early treatment

Convulsive status epilepticus is the form of a tonic-clonic seizure lasting longer than 5 minutes, or in the case of repeated tonic-clonic seizures within this time period. Initially is treated with benzodiazepines - diazepam i. v., midazolam i. m. or buccal, or diazepam administered rectally. If benzodiazepine therapy fails, intravenous administration of anti-seizure drugs is indicated - levetiracetam at 60 mg/kg (maximum 4500 mg), valproate at 40 mg/kg (maximum 3000 mg), or phenytoin at 20 mg/kg (maximum 1500 mg). In this article, we present maintenance doses of the drugs and discuss their important pharmacological properties and possible adverse effects. Finally, we mention other drugs potentially useful in the treatment of convulsive status epilepticus that are available in a form for intravenous administration – lacosamide and brivaracetam.

Key words: convulsive status epilepticus, initial therapy, benzodiazepines, established status epilepticus, intravenous anti-seizure drugs.

Definice status epilepticus

SE je stav, který vzniká na podkladě selhání mechanismů zodpovědných za ukončení záchvatu nebo na podkladě iniciační mechanismů, které vedou k abnormálně prodlouženým záchvatům (čas T1). Je to stav, který může mít dlouhodobé konsekvence (čas T2) v závislosti na typu a trvání záchvatů. Dlouhodobé konsekvence zahrnují smrt

neuronů, neuronálního poranění a alterace neuronálních sítí (Trinka et al., 2015).

Čas T1 je v případě konvulzivního status epilepticus (CSE) 5 minut a představuje situaci, kdy je záchvat již abnormálně dlouhý a má být zahájena léčba, protože již s dalším trváním záchvatu progresivně klesá šance na jeho spontánní ukončení. S postupem času také klesá šance na zastavení záchvatu

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):177-181

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.038>

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2024

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

irena.dolezalova@fnusa.cz

podáním benzodiazepinů a zvyšuje se morbidita i mortalita. Výše uvedené děje jsou podmíněny změnami na úrovni receptorů pro jednotlivé neurotransmitery. Jako příklad můžeme uvést internalizaci receptorů pro kyselinu gamma-aminomáselnou (GABA), jež jsou hlavním cílem pro působení benzodiazepinů (Deeb, Maguire et Moss 2012).

Čas T2 – představuje čas, kdy probíhající záchvatová aktivita vede k dlouhodobým negativním konsekvencím a měly by být implementovány agresivní postupy v léčbě. V případě konvulzivního SE je to 30 minut (Trinka et al., 2015).

Na základě výše uvedené definice můžeme CSE definovat jako konvulzivní epileptický záchvat trvající déle než 5 minut nebo jako opakované konvulzivní záchvaty, mezi nimiž pacient nenabývá vědomí (Trinka et al., 2015).

CSE patří mezi akutní neurologické diagnózy, jeho incidence je 10–41/100 000 obyvatel. Nejčastěji se vyskytuje u malých dětí a starších dospělých. CSE je spojen s nezanedbatelnou mortalitou a morbiditou. Mortalita se pohybuje mezi 0–3 % u malých dětí. U starších dospělých je zřetelně vyšší, v této věkové skupině dosahuje 20–30 % (Neligan et al., 2019). Proběhlý CSE s sebou přináší také kognitivní obtíže, poruchy chování a neurologický deficit (Lattanzi et al., 2023).

Tyto dlouhodobé důsledky CSE jsou podmíněny patofyziologickými pochody, ke kterým v rámci CSE dochází. Konkrétně se jedná o plicní edém s dechovým selháním, acidózu, uvolnění laktátu, hyperpyrexii, hypotenzi, arytmií, tachykardií, rhabdomyolýzu, poškození ledvin, mozkový edém a zvýšení intrakraniálního tlaku (Logroschino et al., 2001). Vzhledem k rozsahu článku a jeho zaměření na praktickou terapii tyto patofyziologické mechanismy detailně nerozebíráme.

Klasifikace

Dle iniciálních klinických projevů můžeme CSE dělit na (1) generalizovaný, (2) s fokálním počátkem vyvíjejícím se do bilaterálního CSE, (3) s neznámým začátkem. Toto rozdělení „ko-

píruje“ klasifikaci epilepsií a epileptických záchvatů (Trinka et al., 2015; Scheffer et al., 2017).

Faktorem rozhodujícím o mortalitě a morbiditě pacientů je především etiologie (Lattanzi et al., 2023). Z tohoto pohledu rozdělujeme CSE do následujících kategorií (Trinka et al., 2015):

Se známou etiologií

- Akutní – analogie akutních symptomatických záchvatů – je nutné zdůraznit časovou souvislost SE s danou vyvolávající příčinou, např. pacient, u kterého se rozvine SE do týdne po prodělání cévní mozkové příhody, nebo pacient s metabolickou poruchou.
- Oddálenou – vzniká v delším časovém odstupu od vyvolávající příčiny, v případě se může jednat buď o první manifestaci epilepsie, nebo vzniká v rámci již známé epilepsie.
- Progresivní – u pacientů s demencí, progresivní myoklonickou epilepsií.
- Při definovaném elektro-klinickém syndromu.

S neznámou etiologií

Nejvyšší mortalita je u pacientů s akutním CSE při cerebrálním infarktu – zde se nejčastěji jedná o cévní mozkové příhody, neuroinfekce a traumata (Lattanzi et al., 2023).

Dle časového průběhu a odpovědi na podávanou medikaci můžeme CSE rozdělit do několika fází. V případě, že trvá konvulzivní epileptický záchvat déle než 5 minut, jde o časný CSE a je indikováno podání iniciální terapie – benzodiazepinů. V případě, že záchvat pokračuje i po podání benzodiazepinů, hovoříme o rozvinutém CSE a je indikována nasycovací dávka (load) intravenózními protizáchvatovými léky. Pokud selže i tato léčba, hovoříme o refrakterním CSE, o něm pojednává detailně další článek tohoto hlavního tématu (Migdady, Rosenthal et Cock 2022; Byun, 2023).

Doporučení léčby

V současnosti existují tři doporučení pro léčbu CSE, která byla vydána European

Federation of Neurological Societies (Meierkord et al., 2010), American Epilepsy Society (Glauser et al., 2016) a Neurocritical Care Society (Brophy et al., 2012). Doporučení jsou obdobná, mírně se liší v doporučených dávkách. V následujícím textu vycházíme z doporučení American Epilepsy Society (Glauser et al., 2016) a zohledňujeme dostupnost jednotlivých přípravků v ČR.

Stabilizační fáze (čas 0–5 min od rozvoje)

- Tato terapie by měla být poskytnuta každému pacientovi s konvulzivním epileptickým záchvatem. Jedná se o obecná doporučení a o postupy, které mohou odhalit bezprostřední příčinu SE a umožní nám tak rychle zahájit adekvátní terapeutickou intervenci, např. korekci vnitřního prostředí. Jedná se o následující body:
 1. stabilizace pacienta (A – airway, B – breathing, C – circulation, D – disability),
 2. monitorace vitálních funkcí,
 3. oxygenoterapie pomocí brýlí nebo masky, zvažít intubaci,
 4. EKG monitorace,
 5. kontrola glykemie z kapky krve:
 - v případě glykemie pod 3,3 mmol/l je u dospělých indikováno podání 100 mg thiaminu i. v. a 50 ml 40% glukózy i. v.¹,
 6. zajištění intravenózního vstupu a základní hematologické vyšetření, vyšetření elektrolytů, toxikologický screening a vyšetření hladin protizáchvatových léků (u léčených pacientů).

Iniciální terapie – aplikace benzodiazepinů

V případě, že záchvaty pokračují déle než 5 minut, je indikována iniciální terapie – aplikace benzodiazepinů. Jejich podání je podloženo nejvyšší úrovní doporučení (úroveň A, Tab. 1). Jsou preferovány tři přípravky s doporučenými cestami podání: diazepam i. v., midazolam i. m. a lorazepam i. v.² Další alternativy jsou představovány rektálním diazepamem, bukním midazolamem a fenobarbitalem i. v.

¹ V originální verzi je uvedena glukóza v jednotkách mg/dl, byl proveden převod na mmol/l. V doporučeních je uvedeno podání 50% glukózy, tato však v České republice není dostupná.

² Lorazepam není v České republice dostupný, proto jej neuvádíme v tabulce. Měl by být podáván v dávce 0,1 mg/kg/dávka, maximálně 4 mg dávka. Dávka může být opakována.

³ Intranazální midazolam, který je v doporučení také uveden, není v České republice t. č. dostupný.

Tab. 1. Přehled iniciální terapie

Typ benzodiazepinu	Doporučená dávka	Poznámka
1. volba		
Intravenózní diazepam	0,15–0,20 mg/kg maximálně 10 mg Tato dávka může být jednou opakována.	Při hmotnosti 50 kg a dávce 0,2 mg/kg/dávka nebo hmotnosti 66 kg a dávce 0,15 mg/kg/dávka by měla být podána dávka 10 mg. Z tohoto vyplývá, že prakticky všichni dospělí pacienti by měli dostat dávku 10 mg.
Intramuskulární midazolam	10 mg při hmotnosti > 40 kg 5 mg při hmotnosti 13–40 kg Pouze jedna dávka.	
Alternativy		
Rektální diazepam	0,2–0,5 mg/kg, maximálně 20 mg Pouze jedna dávka.	Pacient s hmotností 50 kg by měl dostat 10–20 mg. Pacient s hmotností 75 kg by měl dostat 15–20 mg.
Bukální midazolam	10 mg při věku > 10 let Pouze jedna dávka.	
Intravenózní fenobarbital	15 mg/kg Pouze jedna dávka.	

Tab. 2. Podávání levetiracetamu, valproátu a fenytoinu v léčbě CSE

	Nasyovací dávka (LD)	Rychlost podání	Udržovací dávka
Levetiracetam	60 mg/kg max. dávka 4,5 g	5 mg/kg/min možnost i. v. injekcí*	2 000–3 000 mg/den ve 2 dávkách 10–12 hodin po LD
Valproát	40 mg/kg max. dávka 3 g	5 mg/kg/min	2 000–2 400 mg/d ve 2 dávkách 6 hodin po LD
Fenytoin	20 mg/kg max. dávka 1,5 g	50 mg/min! nikoli v přepočtu na t. hm.	300–400 mg/d ve 2–3 dávkách 6–8 hodin po LD

*Publikované práce ukazují, že podání 4,5 g levetiracetamu je bezpečné i pomalou intravenózní injekcí v průběhu 5 minut

V případě, že není žádná z výše dostupných možností k dispozici, jsou uváděny další možné alternativy, konkrétně se jedná o intravenózní fenobarbital, rektální diazepam, intranazální midazolam nebo bukální midazolam. V ČR je výběr omezen – není k dispozici intranazální midazolam a bukální midazolam (Buccolam®) má indikaci omezenou do 18 let věku. V současnosti však probíhá studie, která by měla rozšířit indikační kritéria i na dospělé pacienty (Asnis-Alibozek, Detyniecki 2021). Někteří autoři zmiňují rovněž jako alternativu podání intravenózního klonazepamu (Rivotril®), nicméně v amerických kritériích není uveden (ve Spojených státech amerických není klonazepam registrován (Migdady, Rosenthal et Cock 2022)).

Benzodiazepiny představují velmi efektivní terapii v léčbě CSE a vedou přibližně u 60 % pacientů k jeho ukončení. Je to podmíněno jejich farmakologickými vlastnostmi – velmi rychle prostupují hematoikvorovou bariéru a takto prakticky ihned ovlivňují mozkovou aktivitu, kde působí na receptory pro gamma-amino-máselnou kyselinu – GABAA receptory.

Ve studiích bylo prokázáno signifikantní zkrácení délky trvání CSE po podání benzodiazepinů při srovnání s placebem. Po podání benzodiazepinů u pacientů s CSE se nezvyšuje riziko respiračního selhání. Naopak, rozvoj dechové insuficience byl častější u pacientů, kteří benzodiazepiny léčení nebyli (Allredge et al., 2001). Obavy z aplikace benzodiazepinů nejsou tedy opodstatněné. Většina studií, které se této problematice věnovaly, prokázala, že jsou benzodiazepiny podány často pozdě v průběhu CSE (u pouze 6 % pacientů jsou podány do 10 minut), v nízké dávce nebo je zvolena špatná cesta podání (Maier et al., 2021).

V současné době se naopak objevují snahy iniciovat farmakologickou léčbu ihned po rozvoji epileptického záchvatu s cílem jeho co nejčasnějšího a rychlého zastavení (angl. rapid early seizure termination, REST). Tyto tendence vychází podobně jako při léčbě cévních mozkových příhod z konceptu „Time is brain“ a doporučují ukončení stále trvajících záchvatu co nejdříve – to je možné i se stávajícími možnostmi léčby. Probíhá klinické hodnocení

s inhalační formou benzodiazepinů, která by umožnila rychlejší vstřebání, ale v současnosti ještě nejsou tyto formy schváleny pro užití v klinické praxi (French et al., 2023).

Terapie rozvinutého CSE – intravenózní podání protizáchvatových léků

U 40 % pacientů CSE pokračuje i přes podání benzodiazepinů a v těchto případech je indikována eskalace léčby. Jedná se o intravenózní podání levetiracetamu, valproátu nebo fenytoinu (Tab. 2). V rámci léčby CSE podáváme nasyovací dávku (loading dose) s cílem rychlého dosažení účinné hladiny. Na tuto dávku navazujeme s časovým odstupem dávkou udržovací – tu je nutné upravovat dle vývoje klinického stavu pacienta a dle sérových hladin (Tab. 2). Podrobnější farmakologické vlastnosti jednotlivých léků jsou uvedeny v tabulce 4.

Dlouhodobě bylo diskutováno, který lék je v případě léčby CSE nejefektivnější a s nejnižším počtem komplikací. Ve studii zaměřené na léčbu rozvinutého CSE (Established Status Epilepticus Treatment Trial, ESETT) byla zjištěna srovnatelná účinnost levetiracetamu, fosfenytoinu i valproátu. Každému z těchto léků se podařilo zastavit CSE v cca 50 % případů, výskyt komplikací byl rovněž obdobný (Chamberlain et al., 2020).

V případě renálního selhání se nasyovací dávka neredukuje, ale je nutná redukce udržovací dávky dle clearance kreatininu (Tab. 3) (Li et al., 2021).

V zahraničních studiích je často udáván fosfenytoin, který je možné v České republice zajistit na mimořádný dovoz.

Fosfenytoin představuje prodrug metabolizovaný fosfatázou na 3-hydroxymethylfenytoin a následně na fenytoin. Dávka 1,5 mg fosfenytoinu, tzv. 1 fenytoin ekvivalent (FE), odpovídá 1 mg fenytoinu. Hlavní výhodou fosfenytoinu je jeho vyšší rozpustnost ve vodě, z tohoto důvodu může být podáván vyšší rychlostí než fenytoin (100–150 mg FE/min). U fosfenytoinu je nižší riziko lokálních nežádoucích účinků v místě podání a nižší riziko kardiotoxicity. Další výhodou je možnost intramuskulárního podání u dospělých (Boucher, 1996).

Tab. 3. Úprava udržovací dávky levetiracetamu při renální insuficienci

Stupeň renálního selhání	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Denní dávka v mg, počet denních dávek
Lehký	50–79	1 000–2 000 mg/den, ve 2 dávkách
Středně těžký	30–49	500–1 500 mg/den, ve 2 dávkách
Těžký	< 30	500–1 000 mg/den, ve 2 dávkách
Dialyzovaní pacienti	-	500–1 000 mg/den, v 1 dávce v případě dialýzy doporučeno podat dodatečnou dávku 250–500 mg

Tab. 4. Levetiracetam, valproát a fenytoin – vybrané farmakologické vlastnosti a nežádoucí účinky

Název látky	Farmakologické vlastnosti	Významné nežádoucí účinky
Levetiracetam	<ul style="list-style-type: none"> působí přes receptory pro synaptický vezikulární protein 2A (SV2A) vylučuje se převážně ledvinami, nutnost redukce dávky při snížení clearance kreatininu 	<ul style="list-style-type: none"> možnost rozvoje psychických nežádoucích účinků včetně agrese
Valproát	<ul style="list-style-type: none"> vysoce lipofilní vazba na plazmatické bílkoviny mechanismus účinku přes vícečetné cíle (Na⁺ kanály, NMDA a GABA receptory) eliminace cestou cytochromu P450 (není induktor) a enzymem uridin-glukuronosyl-transferázou (UGT) 	<ul style="list-style-type: none"> trombocytopenie (až u 50 % pacientů na JIP), porucha trombocytárních funkcí a narušení koagulačních parametrů; nicméně malé riziko operačního krvácení, pokud je počet trombocytů a screenin-gové vyšetření koagulačních parametrů (APTT, INR, TT) v normě zvýšení amoniaku v séru (valproátová encefalopatie) při současném podání s karbapenemy významný pokles sérové koncentrace valproátu
Fenytoin	<ul style="list-style-type: none"> vysoce lipofilní vazba na plazmatické bílkoviny blokátor Na⁺ kanálů eliminace cestou cytochromu P450 – silný induktor porucha vstřebávání při podávání NGS současně se stravou (odstup min 2 hodiny) 	<ul style="list-style-type: none"> lokální reakce v místě podání významný interakční potenciál negativní kardiální účinky (kardiotoxicita, negativně chronotropní a inotropní efekt, periferní vazodilatace)

APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, GABA – gama-aminomáselná kyselina, INR – Mezinárodní normalizovaný poměr, JIP – jednotka intenzivní péče, NGS – nasogastrická sonda, NMDA – N-methyl-D-aspar-tát, TT – trombinový test

Klinické poznámky k jednotlivým protizáchvatovým lékům

Vysoká lipofilita a vazba na bílkoviny

Fenytoin a valproát se vyznačují nízkou rozpustností ve vodě, jsou z velké části vázány na plazmatické bílkoviny (více než 90 %). Farmakologicky aktivní je pouze volná (nevázaná) frakce, laboratoře ale standardně stanovují celkovou sérovou koncentraci. Vzhledem k tomu, že jsou celková koncentrace látky a její volná frakce ve vzájemné rovnováze, je stanovení celkové sérové koncentrace dostatečné u pacientů s normální hodnotou celkové bílkoviny (albuminu) a u pacientů, kterým nejsou podávány jiné léky s vysokou vazbou na bílkoviny. V případech hypalbuminémie nebo kombinace s léky s vysokou vazbou je vhodné stanovit buď volnou frakci, nebo korigovanou celkovou hla-

dinu (Olanow et Finn 1981; Sztajnkrzyer, 2002) – výpočet pomocí on-line kalkulačky pro fenytoin (<https://clincalc.com/Phenytoin/Correction.aspx>) a valproát <https://vpacalculator.com>. Výše uvedené odkazy je možné použít jak v případě snížené hodnoty celkové bílkoviny (albuminu), tak v případě dialýzy nebo terminální renálního selhání (odkaz u fenytoinu). Konzultovat lze jistě také klinického farmakologa. Volné frakce je možné stanovit v laboratořích Agel, a. s., v Novém Jičíně.

Indukce cytochromu P450

Fenytoin je silným induktorem a z tohoto důvodu ovlivňuje metabolismus řady léků, se kterými je současně podáván. Cytochrom P450 většinu léků metabolizuje na jejich neúčinné metabolity, což vede ke ztrátě jejich účinnosti. Může tak dojít k nedostatečné účinnosti například přímých perorálních antikoagulancií (DOAC), zvláště apixabanu,

edoxabanu, rivaroxabanu. Nejméně je cestou cytochromu P450 metabolizován dabigatran, který je z 80 % vylučován ledvinami. Další léky, které jsou metabolizovány cestou cytochromu P450, jsou např. amiodaron, atorvastatin, digoxin, diltiazem, lovastatin, metoprolol, nimodipin, simvastatin, verapamil, warfarin. Je vhodné si uvědomit, že indukce se objevuje 4–5 dnů po zahájení terapie fenytoinem, nicméně přetrvává několik týdnů. Vzhledem k problematickému interakčnímu potenciálu fenytoinu některá doporučení preferují podání jiných intravenózních protizáchvatových léků u pacientů s polypragmazií (Sennesael et al., 2021).

Kardiální nežádoucí účinky

Fenytoin má rovněž významné kardiální nežádoucí účinky, je kardiotoxický a působí negativně chronotropně (zpomaluje srdeční frekvenci) i inotropně (snížení srdeční kontraktility). Rovněž způsobuje periferní vazodilaci. Tyto nežádoucí účinky mohou být zvláště významné u pacientů s hraniční kardiální kompenzací (Guldiken, Rémi et Noachtar 2016).

Encefalopatie

Mezi možné nežádoucí účinky valproátu patří encefalopatie, která může být podmíněna jak vyšší sérovou koncentrací samotného valproátu, tak i hyperamonemií. Amoniak vzniká při metabolismu aminokyselin, je komplexně metabolizován za vzniku močoviny, která je následně vylučována ledvinami. Valproát blokuje jeden z enzymů cyklu močoviny, což vede k výsledné hyperamonemii a encefalopatii (Sztajnkrzyer, 2002).

Vylučování ledvinami a renální insuficience

Levetiracetam se neváže na plazmatické bílkoviny, z větší části se vylučuje v nezměněné podobě ledvinami. Při jeho podávání je nutné zohlednit clearance kreatininu, pro jehož stanovení je dostatečné použití rovnice dle Cockrofta-Gaulta (Cockcroft et Gault 1976). Pro tento výpočet je nutné znát věk, pohlaví, hmotnost a hodnotu sérového kreatininu (lze použít <https://mediately.co/cz/story/4088/nastroj-creatinine-clearance>). Doporučení pro redukci udržovací dávky levetiracetamu jsou uvedeny v tabulce 3.

Další alternativy v terapii rozvinutého SE

Alternativním lékem zejména v dětském věku je fenobarbital – nasyčovací dávka 15 mg/kg.

V současnosti jsou k dispozici dva další i. v. přípravky – lakosamid (Strzelczyk et al., 2017) a brivaracetam (Orlandi et al., 2021). Lakosamid působí jako blokátor Na⁺ kanálu. Meta-analýza z roku 2017 udává jeho dobrý efekt v případě přidatné terapie, kdy došlo k ukončení SE v 57 % (Strzelczyk et

al., 2017; Byun, 2023). Brivaracetam se váže, stejně jako levetiracetam, na receptory pro synaptický vezikulární protein 2A (SV2A), afinita je však vyšší než u levetiracetamu. Retrospektivní studie ukázaly, že u více než poloviny pacientů vedlo podání brivaracetamu v dávce 100 mg (medián) k ukončení CSE. Část pacientů byla v této studii léčena levetiracetamem, i v rámci této podskupiny byl brivaracetam efektivní (Orlandi et al., 2021; Byun, 2023).

Závěr

Konvulzivní status epilepticus představuje urgentní neurologický stav s významnou morbiditou a mortalitou. Klíčové je odhalení příčiny CSE, jejíž ovlivnění může být pro další průběh zásadní. V první fázi jsou k zastavení záchvatové aktivity indikovány benzodiazepiny, následně intravenózní protizáchvatové léky. V případě jejich selhání jde již o refrakterní status epilepticus (RSE), jemuž se věnuje jedna z následujících prací tohoto tématu.

LITERATURA

- Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(9):631-637. doi: 10.1056/NEJMoa002141.
- Asnis-alibozek A, Detyniecki K. The unmet need for rapid epileptic seizure termination (REST). *Epilepsy & Behavior Reports*. 2021;15. doi: 10.1016/j.ebr.2020.100409.
- Boucher BA. Fosphenytoin: a novel phenytoin prodrug. *Pharmacotherapy*. 1996;16:5:777-791.
- Brophy GM, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocritical Care*. 2012;17(1):3-23. doi: 10.1007/s12028-012-9695-z.
- Byun J. Management of convulsive status epilepticus: recent updates. *Encephalitis* (Seoul, Korea). 2012;3(2):39-43. doi: 10.47936/encephalitis.2022.00087.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580.
- French J, Biton V, Dave H, et al. A randomized phase 2b efficacy study in patients with seizure episodes with a predictable pattern using Staccato® alprazolam for rapid seizure termination. *Epilepsia*. 2023;64(2):374-385. doi: 10.1111/epi.17441.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*. 2016;16:1:48-61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
- Guldiken B, Rémi J, Noachtar S. Cardiovascular adverse effects of phenytoin. *Journal of Neurology*. 2016;263(5):861-870. doi: 10.1007/s00415-015-7967-1.
- Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2020;395(10231):1217-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30611-5.
- Lattanzi S, Trinka E, Brigo F, et al. Clinical scores and clusters for prediction of outcomes in status epilepticus. *Epilepsy & Behavior: E&B*. 2023;140(109110). doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109110.
- Li ZR, Wang CH, Zhu X, et al. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics*. 2021;60(3):305-318. doi: 10.1007/s40262-020-00963-2.
- Maier S, et al. Recognition and treatment of status epilepticus in the prehospital setting. *Seizure*. 2021;86:1-5. doi: 10.1016/j.seizure.2020.12.014.
- Meierkord H, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology*. 2010;17(3):348-355. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x.
- Migdady I, Rosenthal ES, Cock HR. Management of status epilepticus: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022;77(1):78-91. doi: 10.1111/anae.15606.
- Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD, et al. Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2019;76(8):897-905. doi: 10.1001/jama-neurol.2019.1268.
- Olanow CW, Finn AL. Phenytoin: pharmacokinetics and clinical therapeutics. *Neurosurgery*. 1981;8(1):112-117. doi: 10.1227/00006123-198101000-00022.
- Orlandi N, Bartolini E, Audenino D, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicentric retrospective study in Italy. *Seizure – European Journal of Epilepsy*. 2021;86:70-76. doi: 10.1016/j.seizure.2021.01.014.
- Sennesael AL, et al. The Impact of Strong Inducers on Direct Oral Anticoagulant Levels. *The American Journal of Medicine*. 2021;134(10):1295-1299. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.06.003.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. 2017;58(6):933-950. doi: 10.1111/epi.13716.
- Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*. 2002;40(6):789-801. doi: 10.1081/clt-120014645.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523. doi: 10.1111/epi.13121.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi EBSCO

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Nekonvulzivní status epilepticus

MUDr. David Krýsl, Ph.D., MUDr. Hana Krijtová, prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Motol, člen ERN EpiCARE, Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Nekonvulzivní status epilepticus (NCSE) je významnou příčinou morbidity a mortality, zvláště vzniká-li v souvislosti s akutním mozkovým infarktem u pacientů vyžadujících neurointenzivní péči. Jedná se o heterogenní skupinu stavů a klinické projevy, nález na EEG, léčba a prognóza se velmi liší podle klinického kontextu, ve kterém NCSE vzniká – věk, přítomnost epilepsie, komorbidit, komedikace, přítomnost akutní strukturální léze mozku nebo akutní systémové poruchy. Pro diagnostiku NCSE je nezbytné EEG, ale zejména u pacientů s akutním symptomatickým NCSE existuje pestrá paleta EEG nálezů, které neumožňují s jistotou určit, zda jsou způsobeny samotnou záchvatovou aktivitou, nebo vyvolávající lézí – tzv. iktálně interiktální kontinuum. Léčba NCSE může být náročná a vyžaduje úzkou spolupráci klinika s elektroencefalografistou. Zásadní je včasné odhalení NCSE a jeho etiologie a správně vedená léčba.

Klíčová slova: status epilepticus, nekonvulzivní status epilepticus, záchvaty, elektroencefalografie.

Nonconvulsive status epilepticus

Non-convulsive status epilepticus (NCSE) is an important cause of morbidity and mortality, especially in patients with acute cerebral insults and those in need of neurointensive care. NCSE is a clinically heterogeneous group of conditions and the clinical manifestations, EEG findings, treatment and prognosis vary widely according to the clinical context in which NCSE occurs (age, presence of epilepsy, comorbidities, comedication, presence of an acute structural brain lesion or acute systemic disorder). EEG is essential for the diagnosis of NCSE. However, especially in patients with acute symptomatic NCSE, a wide variety of EEG findings occur that do not allow to determine with certainty whether they are caused by the epileptic activity itself or by the causative lesion – the so-called ictal-interictal continuum. Treatment of NCSE can be challenging and requires close collaboration between clinicians and EEG-readers. Critical is the early identification of NCSE and underlying etiology and properly managed treatment.

Key words: status epilepticus, non-convulsive status epilepticus, seizures, electroencephalography.

1. Úvod – definice, klasifikace

Nekonvulzivní status epilepticus (NCSE) je etiologicky heterogenní stav, při kterém přetrvávající epileptická aktivita způsobuje klinické příznaky bez dominujících motorických projevů (konvulzí).

Podle definice Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) z roku 2015 je status epilepticus (SE) stav, kdy záchvatová aktivita přetrvává

déle, než je obvyklé pro daný typ záchvatu a kdy je nízká pravděpodobnost jeho spontánního ukončení (tzv. t1). Zatímco u konvulzivního SE (CSE) byla tato doba arbitrárně stanovena na 5 minut, pro diagnózu NCSE je třeba delšího trvání záchvatové aktivity: 10 minut u fokálního SE s poruchou vědomí a minimálně 10 minut u absence SE. Za status se též běžně považuje situace, kdy se opakují

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):182-191

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.022>

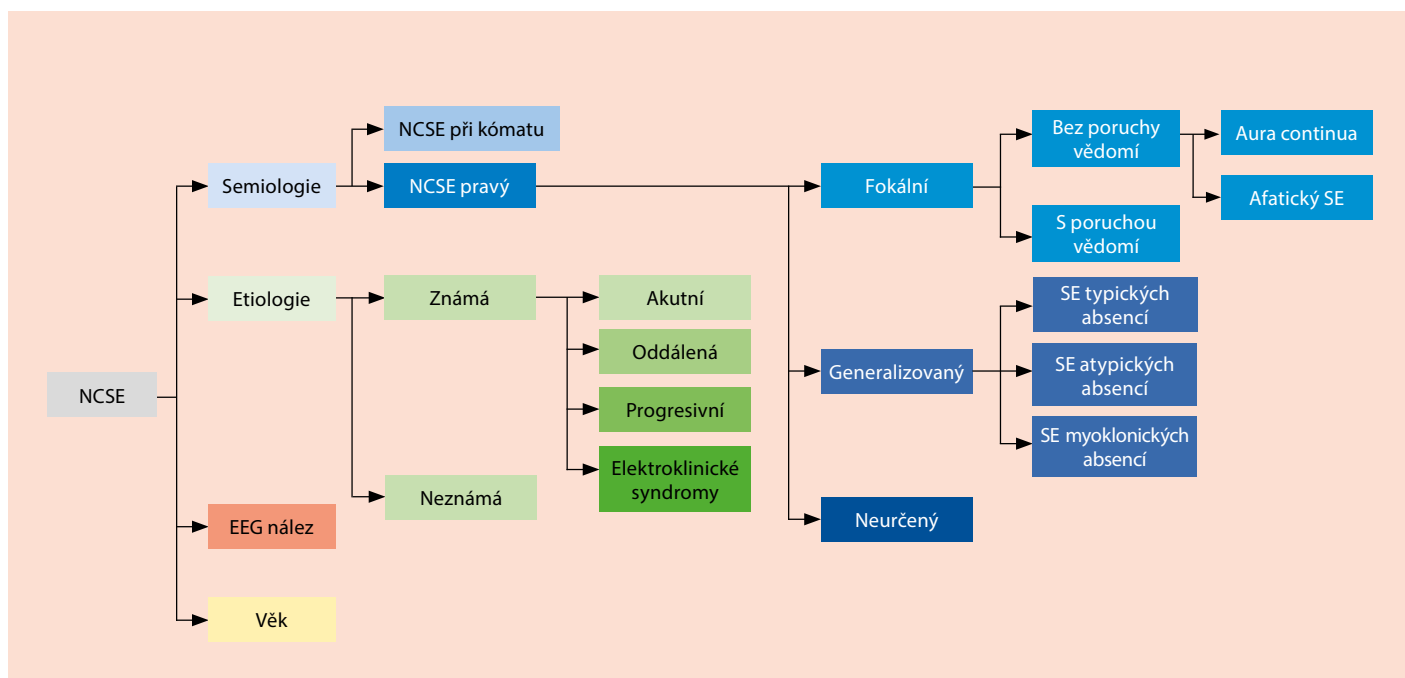
Článek přijat redakcí: 20. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 8. 4. 2024

MUDr. David Krýsl, Ph.D.

david.krysl@fnmotol.cz

Obr. 1. Klasifikace NCSE



jednotlivé záchvaty, aniž v mezidobí dojde k úpravě klinického stavu.

Zatímco čas t_1 definuje abnormálně protražovaný záchvat, čas t_2 je doba, po jejímž uplynutí může přetrvávající záchvatová aktivita navodit sekundární neuronální poškození. Oproti CSE je určení t_2 u NCSE složitější vzhledem k heterogenitě elektroklinických typů. Například u SE typických absencí není jisté, že k sekundárnímu neuronálnímu poškození vůbec dochází.

NCSE je třeba léčit bez zbytečných odkladů a razantně. Současně je nutné aktivně pátrat po vyvolávající etiologii, zvláště u NCSE rozvinutých de novo (bez předchozí anamnézy epilepsie) a při selhání iniciální protizáchvatové léčby. Přetrvávající záchvatová aktivita se projevuje jednak klinicky (klinický korelát), a jednak v EEG (elektrografický iktální korelát). EEG vyšetření je proto nezbytnou podmínkou stanovení diagnózy NCSE. Jsou-li přítomny jak klinické příznaky, tak elektrografický iktální korelát, hovoříme o elektroklinickém záchvatu / SE. Pro situaci, kdy je přítomen pouze EEG iktální korelát bez klinických příznaků, používáme termín elektrografický záchvat / SE.

Podle ILAE (Trinka et al., 2015) lze NCSE dělit podle čtyř os: podle klinických projevů (semiologie) (1), podle etiologie (2), podle EEG nálezu (3) a podle věku (4) (Obr. 1).

Podle semiologie se dělí na NCSE při kómatu u pacientů s těžkou poruchou vědomí

u závažného postižení CNS akutním inzultem nebo po proběhlém CSE a na NCSE pravý. Ten se na základě typu záchvatů dělí na fokální, generalizovaný a neurčený. U fokálního rozlišujeme fokální NCSE bez poruchy vědomí v podobě aura continua s autonomními, senzitivními, zrakovými, sluchovými, psychickými a dalšími subjektivními příznaky, nebo afatický NCSE s dominujícími negativními ložiskovými příznaky. Mezi elektroklinické typy generalizovaného NCSE patří status typických, atypických a myoklonických absencí. Pod neurčený (zda generalizovaný, či fokální) se řadí NCSE s autonomními projevy. Etiologie může být známá (symptomatický NCSE), nebo neznámá (kryptogenní NCSE). Známá etiologie může být akutní, oddálená (např. vznik SE několik měsíců po prodělané cévní mozkové příhodě), progresivní, např. při maligních mozkových nádorech, neurodegenerativních či zánětlivých syndromech, nebo se může jednat o NCSE vzniklý u dobře definovaných elektroklinických syndromů, např. u ring chromosome 20 syndromu. Podle věku dělíme na NCSE novorozenců, kojenců, starších dětí, náctiletých a dospělých, a seniorů.

2. Epidemiologie a etiologie

2.1. Incidence NCSE

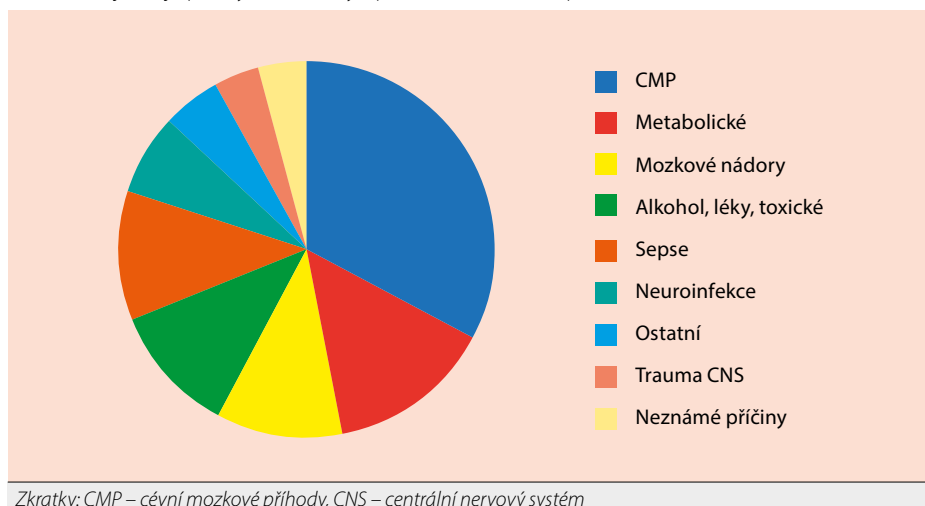
Skutečnou incidenci je obtížné určit, neboť NCSE často zůstává neodhalen a diagnos-

tická kritéria se navíc v průběhu let vyvíjejí. Odhadovaná incidence SE byla začátkem tisíciletí v Evropě a v USA 10–20/100 000/rok (Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001; Vignatelli et al., 2005; DeLorenzo et al., 1995; Hesdorffer et al., 1998). Dle těchto studií tvořil NCSE asi 63 % případů (Knake, 2001). V populační studii sledující výskyt SE u dospělé populace v rakouském Salcburku mezi léty 2011 a 2015 byla již použita nová diagnostická kritéria z roku 2015. V této studii byla zjištěna celková incidence de novo SE 36,1/100 000/rok, z toho CSE 24,0/100 000/rok, a NCSE 12,1/100 000/rok (Leitinger et al., 2019). Vztaheno na dospělou populaci v ČR (počet obyvatel nad 15 let cca 8,8 milionu) by tato incidence znamenala přibližně 1 000 nových případů NCSE ročně. Vysoký výskyt NCSE je především na jednotkách intenzivní péče a akutních příjmových odděleních, kdy se nekonvulzivní záchvaty a NCSE vyskytují téměř u poloviny pacientů (Maganti et al., 2008). Zvýšený výskyt NCSE u pacientů na JIP a ARO souvisí jednak s častým rozvojem NCSE v návaznosti na předchozí CSE, a dále s hojným výskytem u různých akutních mozkových inzultů.

2.2. Etiologie

V praxi se s NCSE setkáváme ve dvou hlavních situacích: u pacientů se známou diagnózou epilepsie, nebo bez ní. U pacientů s epilepsií jsou příčinou nejčastěji:

Obr. 2. Nejčastější příčiny akutního symptomatického NCSE (podle Rosenow et al., 2007)



Zkratky: CMP – cévní mozkové příhody, CNS – centrální nervový systém

Tab. 1. Arbitrárně stanovené mezní hodnoty pro akutní symptomatické epileptické záchvaty a SE z metabolických příčin (upraveno podle Beghi et al., 2010)

Hypoglykemie	Glu < 2,0 mmol/l
Hyperglykemie s ketoacidózou	Glu > 25 mmol/l
Hyponatremie	Na ⁺ < 115 mmol/l
Renální selhání	urea > 35,7 mmol/l, kreatinin > 884 μmol/l
Hypokalcemie	Ca ²⁺ < 1,2 mmol/l
Hypomagnezemie	Mg ²⁺ < 0,3 mmol/l

1. pokles hladin protizáchvatových léků (ASM) – při vysazení z vlastní vůle, v důsledku chyby nebo při výpadku léku, při plánované redukci léčby, v důsledku poruchy vstřebávání nebo lékových interakcí,
2. nevhodně volená léčba – např. navození absence SE či myoklonického SE u pacienta s genetickou generalizovanou epilepsií po nasazení karbamazepinu, fenytoinu, pregabalínu nebo gabapentinu,
3. předávkování protizáchvatovým lékem – vzácně může i toxická hladina navodit NCSE.

U některých epileptických syndromů je výskyt NCSE častější – viz kapitola věnovaná dětským specifickým. Mezi spouštěče absence SE patří spánková deprivace a narušení režimu spánku a bdění, dále alkohol, únava, stres, febrilie nebo metabolické dysbalance např. po chirurgických výkonech (Thomas et al., 2006).

U pacientů bez známé epilepsie, tedy rozvoj „de novo“, je etiologie nejčastěji akutní symptomatická – vzniká v těsném časovém vztahu k mozkovému infarktu. Příčiny akutního symptomatického NCSE jsou pestré, od strukturálních lézí mozku až po systémové metabolické, zánětlivé a toxické příčiny (Obr. 2). Pro

akutní symptomatický SE je arbitrárně stanovena u cévních mozkových příhod (CMP) a kraniocerebrálních traumat hranice sedmi dnů od vzniku infarktu. Riziko rozvoje je vyšší u rozsáhlých infarktů, zejména velkých infarktů v povodí a. cerebri media s nutností dekomprese, u infarktů s hemoragickou transformací a dále u ischemií a hemoragií zasahujících kortikálně (Hersdorffer et al., 2009). Metabolické příčiny NCSE (hypoglykemie, hyperglykemie, hyponatremie, méně často hypernatremie, hypo- a hyperkalcemie, hyperamonemie, hypomagnezemie aj.) jsou také relativně časté, ale bývají většinou rychle odhaleny a léčeny. Aby byla metabolická situace uznána jako možná příčina akutního symptomatického SE, měla by být dostatečně závažná – arbitrárně stanovené hodnoty jsou uvedeny v tabulce 1. U pacientů s hyponatremií při NCSE je třeba v širší dif. dg. myslet i na možnost anti-LGI1 limbické encefalitidy, pro niž je hyponatremie při syndromu inadekvátní sekrece adiuretinu charakteristická (dalším typickým časným projevem bývají faciobrachiální dystonické záchvaty). Klinicky podceňovaný je častý výskyt akutního symptomatického NCSE u sepse.

V případech zánětlivých příčin (neuroinfekce, autoimunitní onemocnění) je pro diagnózu akutního symptomatického SE vý-

znamná aktivita onemocnění v době vzniku SE. Neuroinfekce (meningitidy, encefalitidy, mozkový absces) tvoří 3–6 % akutních symptomatických SE. Z opačného pohledu komplikuje SE průběh neuroinfekcí u 10–20 % pacientů. Zvláště vysoký výskyt NCSE je u virových encefalitid – cca 20 % pacientů, u bakteriálních meningitid asi 15 %. Zvláštní pozornost si zaslouží herpetická encefalitida, na kterou musíme myslet u každého pacienta s febriliemi, ložiskovým neurologickým deficitem, normálním nálezem na vstupním CT mozku a lateralizovanými periodickými výboji (LPDs) v EEG. Autoimunitní a paraneoplastické encefalitidy (zejména NMDAR, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABAR, anti-GAD, anti-Hu) poměrně často způsobují akutní symptomatický NCSE, většinou fokální s poruchou vědomí.

Méně častou, ale klinicky významnou příčinou NCSE jsou též neurodegenerativní onemocnění, např. Alzheimerova choroba a zejména Creutzfeldt-Jakobova nemoc v iniciálních stádiích (Neri et al., 2022).

Za zvláštní zmínku stojí NCSE indukovaný některými léky. Vzniká buď v důsledku známé neurotoxicity těchto léků (např. tacrolimus podávaný po transplantacích), nebo častěji narušením inhibičně excitací rovnováhy v CNS, např. některými antibiotiky (cefalosporiny 4. generace, peniciliny či karbapenemy, působícími jako antagonisté GABA-A či agonisté NMDA receptorů).

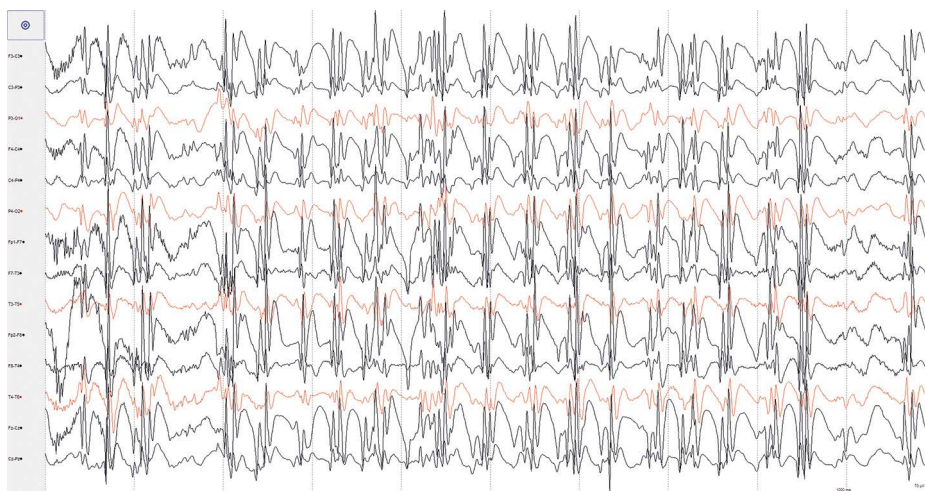
Diagnostika etiologie NCSE může být náročná – vzhledem k pestré paletě možných příčin a tlaku na rychlé objasnění, navíc u nedostatečně kooperujícího pacienta. Pro rychlou identifikaci vyvolávající etiologie se proto někteří autoři pokusili navrhnout klinické pomůcky, např. nástroj Status Epilepticus Etiology Identification Tool (SEEIT) (Alvarez et al., 2014). Francouzští autoři doporučují systematický přístup, který bere v potaz nejpravděpodobnější etiologie s ohledem na skutečnost, zda SE vznikl u pacienta s epilepsií, nebo de novo, věk pacienta, komorbiditu a farmakorezistenci SE (Tab. 2) (Valton et al., 2019).

3. Klinické projevy

Klinické projevy závisí na typu NCSE a vyvolávající etiologii. Charakteristická je náhle vzniklá kvalitativní či kvantitativní porucha vě-

Tab 2. Etiologický screening u status epilepticus (modifikováno podle Valton et al., 2020; Rüegg, 2017)

A. Elektroklínický typ
1. Absence SE: epilepsie – IGE, nedostatečná compliance, pokles hladiny ASM, medikace zhoršující daný syndrom, alkohol, spánková deprivace, stres, únava, lehká mozková poranění, metabolické dysbalance 2. Fokální NCSE: často akutní symptomatický, strukturální léze (tumory, záněty, traumata, pooperační léze), encefalitidy a autoimunitní encefalitidy 3. NCSE při kómatu: téměř vždy akutní symptomatický, široké spektrum etiologií
B. Významné klinické faktory
1. Přítomnost epilepsie (viz text) 2. Specifické skupiny pacientů a. Děti: viz další článek tématu b. Senioři: nejčastěji akutní symptomatický NCSE. Vícečetné komorbidity. CMP (52 %), metabolické příčiny (21 %), vysazení ASM včetně de novo late-onset absence SE (10 %), demence (9 %), trauma CNS (9 %), infekce (systémové 6 %, CNS 2 %), abúzus alkoholu (9 %), hypoxemie (5 %), neznámé (5 %) c. Těhotné ženy: nejčastěji de novo. Etiologie: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS). Z těchto 45 % eklampsie. Ostatní: trombóza žilních splavů (17 %), autoimunitní encefalitidy (17 %), vzácně SAK či intraparenchymové krvácení (3 %) 3. Specifický klinický kontext a. Zjevná přítomnost zánětu: neuroinfekce (meningitidy, encefalitidy, mozkový absces). Zvláštní pozornost: herpetická encefalitida, méně časté etiologie u HIV pozitivních a imunosuprimovaných. Cave NCSE navozený antibiotiky (peniciliny, cefalosporiny, chinolony, meropenem) b. Cerebrovaskulární onemocnění: ischemické CMP (velké léze, kortikální léze, hemoragická transformace), hemoragické CMP (kortikální lokalizace), SAK, žilní trombózy; cave NCSE jako stroke mimic c. Mозkové nádory: zvláště gliomy, SE jako první manifestace nádoru u 54 % případů, riziko SE stoupá při progresi nádoru, perifokálním edému, sekundární hemoragii d. Chronická metabolická onemocnění: chronická renální insuficience zvyšuje riziko SE, zvláště v kombinaci s rizikovou medikací; chronická hepatální insuficience
C. Etiologie, které by měly být primárně zváženy u de novo SE
1. Akutní strukturální léze (trauma, CMP, nádory) 2. Zánětlivá onemocnění CNS 3. U pacientů závislých na alkoholu odvykací stav („abstinenční syndrom“), případně syndrom subakutní encefalopatie se záchvaty (SESA) 4. Epilepsie
D. Etiologie, které by měly být zváženy při negativním iniciálním screeningu
1. Autoimunitní etiologie (zvláště autoimunitní encefalitidy) 2. Mitochondriopatie (zvláště POLG mutace) 3. Atypické infekce (s přihlédnutím ke specifickým expozičním rizikům a imunosupresi) 4. Genetické syndromy 5. Toxické a polékové příčiny
E. Etiologie, které by měly být zváženy u refrakterního SE (viz kapitola NORSE): viz https://www.norseinstitute.org/definitions
Zkratky: ASM – protizáchvatové léky; CMP – cévní mozková příhoda; CNS – centrální nervový systém; IGE – idiopatická generalizovaná epilepsie, NORSE – new-onset refractory status epilepticus; POLG – DNA polymerase subunit gamma; SAK – subarachnoidální krvácení; SE – status epilepticus



Kazuistika 1: Generalizovaný NCSE. 12letá dívka, bez rizik pro rozvoj epilepsie. V den vyšetření ráno dva generalizované tonicko-klonické záchvaty. Následně přetrvávající porucha – nereaguje běžným způsobem, působí zmateně. Afebrilní. CT mozku s normálním nálezem. Obr. K1 – EEG nález – kontinuální generalizované komplexy polyspike-vlna a hrot vlna, o frekvenci cca 2 Hz, místy 2,5–3 Hz. Bipolární longitudinální zapojení, 10 s/stránku.

domí s fluktuací stavu s dalšími doprovodnými příznaky (Tab. 3). Příznaky se liší u pravého NCSE a NCSE s kómatem.

K pravému NCSE (viz kazuistika 1) dochází často v rámci epilepsie. Pacient má většinou poruchu vědomí kvalitativního rázu, obvykle je chodící, schopen reagovat, ale vykazuje fluktuující změny chování, myšlení a kognice – může být mírně „zmatený“, letargický. Objektivně lze u těchto pacientů pozorovat automatismy, poruchu kontaktu, stáčení očí, nystagmus, drobné myoklonie v obličejí či na končetinách a také autonomní příznaky, jako je mydriáza, hypertenze, zrudnutí či nadměrné pocení. Při neurologickém vyšetření mohou být v závislosti na typu NCSE dále přítomny ložiskové příznaky, např. afázie, apraxie, hemiparéza, hemineglect. V některých případech může pacient pouze referovat delší dobu trvající aura continua.

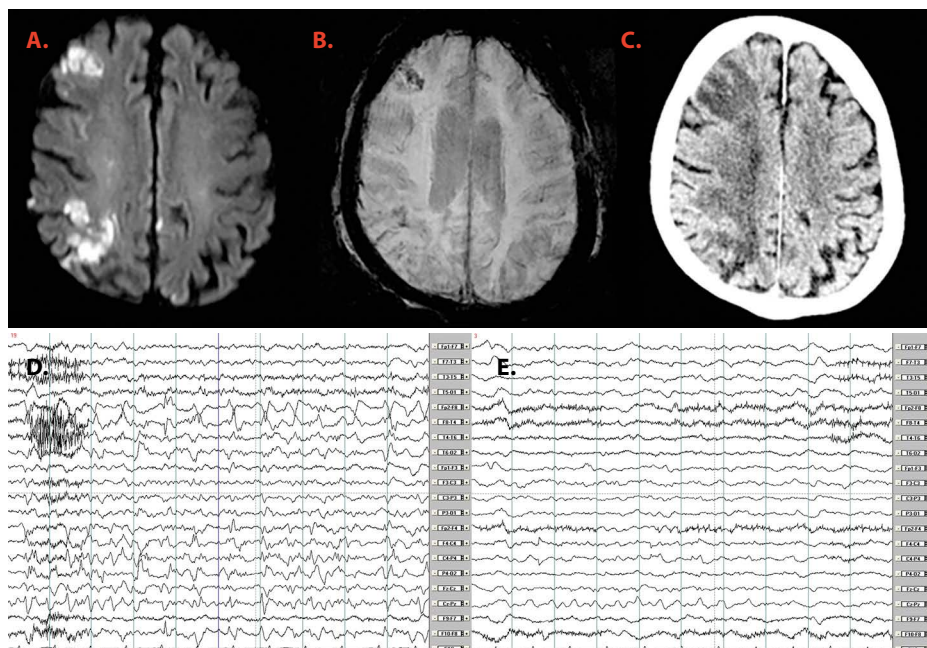
NCSE při kómatu (viz kazuistika 3) se oproti tomu vyskytuje u nemocných s akutním závažným mozkovým infarktem, který již sám o sobě působí těžkou poruchou vědomí. I u NCSE při kómatu je někdy možné vypořádat diskretní motorické příznaky – jemné svalové záškuby, pohyby očí, nystagmus, autonomní projevy.

Rozdíl mezi těmito dvěma typy spočívá především v tom, do jaké míry se na klinickém obrazu podílí přímo epileptická aktivita a do jaké míry je podmíněn samotným akutním mozkovým infarktem. Extrémními příklady jsou např. SE typických absencí, kdy klinický obraz je podmíněn výhradně epileptickou aktivitou, a NCSE při kómatu na podkladě postanoxické encefalopatie, kdy epileptiformní aktivita v EEG je pouze projevem poškození CNS, ale její případně léčebné ovlivnění stav pacienta nezmění. Mezi těmito dvěma extrémy leží pestrá paleta situací, kdy je část symptomů důsledkem infarktu/léze a část důsledkem nasedající epileptické aktivity.

4. Vybrané elektro-klinické typy NCSE

4.1. NCSE pravý

NCSE pravý (bez kómatu) se vyskytuje v rámci epilepsie a má příznivější prognózu jak z hlediska odpovědi na ASM, tak z hlediska mortality. Podle typu záchvatů, ze kterých vychází, se dále dělí na generalizovaný a fokální.



Kazuistika 2: NCSE fokální s poruchou vědomí. 66letý cévně vysoce rizikový pacient s akutní těžkou ztrátou anémií (hemoglobin 44 g/l) při krvácení z GIT, jejíž komplikací byl rozvoj infarktu myokardu a ischemické CMP v povodí ICA vpravo. Obr. K2a. MRI mozku, difuzně vážený obraz a K2b. MRI mozku, susceptibility weighted imaging, kde je patrné sekundární prokrvácení zejména frontálně vpravo. 12 dní po CMP došlo náhle k rozvoji fokálního motorického SE v terénu levostranné hemiparézy a smíšené fatické poruchy. Na CT mozku bez nového prokrvácení léze (Obr. K2c). Podán i. v. load levetiracetamu, poté lakosamidu a pro neúspěch poté fenytoinu. Následně došlo postupně k ústupu levostranných klonických záškubů, avšak přetrvávala kvantitativní porucha vědomí (sopor). Na EEG obraz NCSE z pravé hemisféry v terénu těžké difúzní encefalopatie (Obr. K2d – longitudinální zapojení). Po týdně se podařilo NCSE přerušit, nicméně v EEG i klinicky přetrvával obraz těžké difúzní encefalopatie (viz Obr. K2e – longitudinální zapojení). Další průběh komplikován fluidothoraxem, melenou, další anemizací, a nakonec septickým stavem. 19. den hospitalizace náhle kardiální zástava a exitus letalis.



Kazuistika 3: NCSE při kómatu. 60letý muž, stp. KPR při komorové fibrilaci. Den po zástavě odtlumen, od večera pozorovány intermitentní záškuby v obličeji, verze hlavy doprava, za dalších 12 h tonicko-klonický záchvat. CT mozku bez známek čerstvé ischemie či hemoragie. 7. den po zástavě pacient bez sedace, nereaguje na oslovení, při pasivním otevření očí se brání, jinak bez kontaktu. V EEG tzv. vysoce epileptogenní burst-suppression vzorec přechází do elektrografického záchvatu (viz obrázek – referenční zapojení). Zaléčen iniciálně benzodiazepiny a fenytoinem, nadále bez záchvatu, ale s nutností ventilační podpory. Přeložen na OCHRIP, zde postupně převáděn z fenytoinu na VPA. Exitus letalis cca 8 měsíců po zástavě.

4.1.1. Generalizovaný NCSE

4.1.1.1. Status typických absencí

Status typických absencí („absence status“) se vyskytuje zejména u dětí a mladistvých v rámci idiopatické generalizované epilepsie (IGE), obvykle z důvodu nedostatečné léčby nebo při nasazení nevhodného

ASM (viz výše a též kazuistika 1). Může však vzniknout i u pacientů s IGE se začátkem v dospělosti. U dospělých se dále vyskytuje tzv. de novo late-onset absence SE (de novo status typických absencí u dospělých), s nímž se nejčastěji setkáme u žen středního a staršího věku, aniž by dříve trpěly epilepsií. Příčina je obvykle metabolicko-toxická. Charakteristická je

souvislost s užíváním či náhlým vysazením některých léků (vysazení benzodiazepinů, nasazení psychotropních léků, antibiotik, chemoterapie i ASM), či v rámci odvykacího stavu při chronickém abúzu alkoholu. Mezi možné příčiny se řadí i různé metabolické poruchy či sepse.

V klinickém obrazu je u SE typických absencí přítomna fluktuující porucha vědomí a paměti různého stupně, od pouhé poruchy úsudku či některých kognitivních funkcí až po stupor. Pacienti působí odtažitě, zpomaleně, zmateně. Asi polovina z nich má jemný myoklonus, zvláště v obličeji – periorálně či periorbitálně, někteří mají automatismy, zpomalenou chůzi o širší bazi. Stav může přejít v bilaterální klonické záchvaty. Na EEG jsou přítomny generalizované nepravidelné SW komplexy 0,5–4 Hz. Prognóza tohoto stavu je příznivá, s dobrým efektem ASM.

4.1.1.2. Status atypických absencí

Status atypických absencí se vyskytuje převážně u pacientů s epileptickými encefalopatiemi, např. u Lennox-Gastautova syndromu, viz následující článek tématu.

4.1.1.3. Status myoklonických absencí

Tento velmi vzácný typ SE se vyskytuje u pacientů s epilepsií s myoklonickými absencemi (EMA), která tvoří < 1 % všech generalizovaných epilepsií (Videira et al., 2023). Myoklonické absence jsou charakterizovány zárazy v činnosti s rytmickými myoklonickými záškuby převážně horních končetin proximálně, s doprovodnými generalizovanými komplexy hrot-vlna o frekvenci kolem 3 Hz. Tento typ SE může přetrvávat hodiny až dny a bývá obtížně léčitelný.

4.1.2. Fokální NCSE

4.1.2.1. Fokální NCSE bez poruchy vědomí – aura continua

Je narušeno vnímání, ale není změněn kontakt s okolím. Iktální příznaky jsou pouze subjektivního rázu. Objevují se iluze a halucinace v rámci kteréhokoliv smyslového systému (senzorické) nebo příznaky kognitivní či afektivní. Může se vyvinout až fluktuující komplexní stav s iluzemi, halucinacemi, viscerálními pocity a úzkostí. V EEG mohou být

Tab. 3. Klinické projevy NCSE

Změna mentálního stavu, náhle vzniklá, často fluktuující, trvání minimálně 10 minut
Porucha vědomí (až 80 %)
Kvantitativní i kvalitativní (zmatenost, kognitivní porucha až letargie, stupor, kóma)
Porucha řeči
Afázie, parafázie, mutismus, pokles verbální fluence, echolálie
Psychiatrické projevy
Psychóza, poruchy nálady – strach, agitovanost
Motorické projevy
Jemné záškuby, deviace bulbů
Paréza – „stroke-like“
Katatonie
Autonomní
Mydriáza, nadměrné pocení, hypertenze, zrudnutí
Senzorické – subjektivní – změna vnímání (aura continua)
Halucinace – „aura continua“
Slepoty, bolest

přítomny fokální hroty, pomalá a rytmická aktivita. Vzácněji, pokud je záchvatová aktivita ohraničena na hluboce uložené kortikální oblasti, nemusí mít aura continua ve skalpovém EEG žádný korelát.

4.1.2.2. Fokální NCSE s dominujícími negativními symptomy, afatický SE

Projevuje se ložiskovým neurologickým nálezem, např. fatickou poruchou, hemiparézou, vzácněji „hemineglektem“, katatonii či „alien hand“ syndromem. Jedná se o významný stroke mimic, zvláště proto, že se může jednat o oddáleně symptomatický typ SE u pacientů po předchozí CMP. Pacient s afatickým SE typicky přijíždí do iktového centra jako kandidát rekanalizační léčby. U těchto pacientů však může být přítomna hyperperfuze na perfuzním CT (pokud je provedeno). Na EEG jsou fokální repetitivní rytmické ostré vlny, nebo LPDs v kombinaci s pomalou aktivitou. Důležitou diferenciální diagnózou tohoto typu SE je také herpetická encefalitida, zvláště, je-li pacient febrilní. V typických případech reaguje afatický SE obvykle příznivě na i. v. ASM.

4.1.2.3. Fokální NCSE s poruchou vědomí

Je poměrně častý – tvoří až 1/3 všech NCSE a jeho etiologie bývá nejčastěji akutní symptomatická. Vzhledem k závažnosti vyvolávajících příčin (strukturálních lézí, zánětů, systémových poruch) má významnou morbiditu i mortalitu. Klinicky dominuje porucha vědomí, buď kontinuální, nebo s cyklickou fluktuací, kdy v mezidobí se stav vědomí nikdy zcela neupraví. Mohou být přítomny automa-

tismy, verze hlavy a bulbů nebo další příznaky v závislosti na lokalizaci záchvatové aktivity. Fokální NCSE s poruchou vědomí by měl být diferenciálně diagnosticky zvažován zejména u seniorů s náhle vzniklou nebo fluktuující zmateností – v jedné z prací byl příčinou až u 16 % těchto pacientů (Veran et al., 2010). Léčba bývá svízelná a prognosticky je zásadní léčitelnost (a adekvátní léčba) vyvolávající etiologie.

4.1.3. Neurčený NCSE

4.1.3.1. Autonomní NCSE

Charakteristickým dětským epileptickým syndromem s výskytem autonomního NCSE je Panayiotopoulosův syndrom (dle nové klasifikace Self-limited epilepsy with autonomic seizures), viz následující článek tématu.

4.2. NCSE při kómatu

V naprosté většině případů jde o akutní symptomatickou etiologii a tento typ NCSE má vysokou mortalitu. Zvláštním typem je „subtle status“, tedy NCSE, který se rozvíjí v návaznosti na CSE. Postupné vymizení konvulzivní aktivity a rozvoj NCSE bylo dříve vysvětlováno vyčerpáním energetických mechanismů, nicméně nyní je známo, že některé skupiny neuronů v substantia nigra a nucleus subthalamicus dokáží „zablokovat“ motorické dráhy („gating“), aniž by došlo k ukončení samotného SE (Lado et Moshé, 2008). Klinicky má pacient těžkou kvantitativní poruchu vědomí mnohdy s nevýraznými motorickými projevy (drobnými záškuby

v obličeji nebo na těle, nystagmem, abnormálními pohyby očí apod.). V EEG je výrazná abnormita pozadí grafu obvykle s periodickými výboji – generalizované periodické výboje (GPDs), bilaterální nezávislé periodické výboje (BIPDs) nebo LPDs. Efekt léčby se opět odvíjí od léčitelnosti vyvolávající etiologie.

5. Diagnostika

Klinické příznaky NCSE jsou nespecifické a mohou mít i jiné příčiny. Hlavní diferenciální diagnózy jsou (Meierkord et Holtkamp, 2007):

- encefalopatie (zejména metabolické)
- encefalitidy (infekční i autoimunitní)
- intoxikace a abstinční syndrom
- cévní mozkové příhody
- přetrvávající postiktální zmatenost
- psychiatrické diagnózy (např. katatonie)
- tranzitorní globální amnézie (TGA)
- migréna
- posttraumatická amnézie

Zásadní je na diagnózu NCSE vůbec pomyslet a indikovat EEG, které je nezbytnou podmínkou pro jeho rozpoznání.

5.1. Kdy pomyslet na NCSE?

Na NCSE je třeba myslet v situacích, které jsou z hlediska jeho vzniku rizikové. Jedná se jednak o pacienty s epilepsií nebo epileptickými záchvaty v anamnéze, dále o pacienty s akutními mozkovými infarkty a o pacienty v kómatu. Podezření na NCSE by mělo vzniknout při náhlé jinak nevysvětlené změně mentálního stavu (stavu vědomí či chování), zvláště pokud tato změna navazuje na prodělaný tonicko-klonický záchvat (TCS). Toto podezření bude dále podporovat fluktuace této poruchy a přítomnost dalších objektivních symptomů, jakou jsou epizody se zárazem v činnosti, areaktivitou, automaticky či perseveracemi, nebo diskretními motorickými projevy charakteru drobných záškubů v obličeji, na končetinách nebo mimovolními očními pohyby.

NCSE by měl být dále zvážen v případě ložiskového neurologického nálezu bez korelátu na zobrazovacím vyšetření nebo v případě, kdy je tíže ložiskového deficitu větší, než by odpovídalo zobrazené akutní lézi. Pokud je pro přítomný neurologický nálezu vyvoláva-

Tab 4a. Kritéria pro NCSE dle American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) (Hirsch et al., 2021). Elektroklinický záchvat nemusí nutně splňovat kritéria elektrografického záchvatu. Např. statické LPDs 1 Hz asociované se záškuby nesplňují kritérium frekvence ani evoluce, ale splňují kritérium jednoznačného časově svázaného korelátu. Většina záchvatů ovšem splňuje kritéria pro EZ i EKZ. Elektroklinický záchvat může být i kratší než 10 s, pokud je přítomen jednoznačný klinický korelát

Elektrografický záchvat (EZ) = Epileptiformní výboje > 2,5 Hz trvající alespoň arbitrárně stanovených 10 s (> 25 výbojů za 10 s), nebo jakýkoliv vzorec s jednoznačnou evolucí trvající ≥ 10 s.
Elektroklinický záchvat (EKZ) = Jakýkoliv EEG vzorec s klinickým iktálním korelátem, který je se vzorcem jednoznačně časově svázan, nebo situace, kdy se EEG a klinický obraz jednoznačně zlepšil po parenterálně (i. v.) podané protizáchvatové medikaci.
Elektrografický status epilepticus (ESE) = EZ trvající ≥ 10 minut nebo ≥ 20 % jakéhokoliv zaznamenaného 60minutového období.
Elektroklinický status epilepticus (EKSE) = EKZ trvající ≥ 10 minut nebo ≥ 20 % jakéhokoliv zaznamenaného 60minutového období. U trvajícího záchvatu s bilaterální tonicko-klonickou motorickou aktivitou (konvulzivní SE) stačí pro dg. EKSE trvání 5 minut, u ostatních 10 minut.

Tab 4b. Modifikovaná Salcburská kritéria pro diagnózu NCSE (Leitinger et al., 2015)

Pacienti bez známé epileptické encefalopatie:
Pro dg. NCSE musí být splněno alespoň jedno z kritérií 1–3:
1. Epileptiformní výboje > 2,5 Hz (tj. > 25 výbojů v nehorší 10 s trvající epoše)
2. Typická časoprostorová evoluce (evoluce definována dle ACNS):
a. epileptiformních výbojů NEBO
b. rytmické aktivity (> 0,5 Hz)
3. Diskrétní klinické projevy spolu s:
a. epileptiformními výboji NEBO
b. rytmickou aktivitou (> 0,5 Hz)
4. Není-li splněno 1–3, pak v případě následujících vzorců je indikován benzodiazepinový test:
a. epileptiformní výboje ≤ 2,5 Hz s fluktuací (fluktuace definována dle ACNS) NEBO
b. rytmická aktivita (> 0,5 Hz) s fluktuací
c. rytmická aktivita (> 0,5 Hz) bez fluktuace
Pacienti se známou epileptickou encefalopatií:
Pro dg. NCSE musí být splněno alespoň jedno z kritérií 1–3 (viz výše) a dále alespoň jedno z následujících:
a. Přesvědčivé zhoršení klinického stavu se zmnožením nebo zvýšením frekvence výbojů oproti běžnému stavu
b. Zlepšení klinického stavu a EEG nálezu po podání i. v. ASMs

jící příčina známá, může podezření na NCSE vzniknout při nelepším se klinickém stavu navzdory adekvátní léčbě vyvolávající příčiny.

Při odebrání anamnézy je tedy třeba zejména pátrat po předchozích záchvatech či diagnóze epilepsie. Dále je třeba získat podrobné informace o předchozích neurologických obtížích pacienta a jejich vývoji v čase. Důležitý je také podrobný seznam komorbidit, všech podávaných léků a údaj o případné expozici toxickým látkám. U pacientů s epilepsií je třeba zjistit, zda v poslední době nedošlo k úpravě ASM.

5.2. Pomocné vyšetřovací metody (mimo EEG)

V případě NCSE slouží zejména k objasnění možné etiologie. U pacientů s IGE a suspektním absencí stavem může postačovat EEG vyšetření a základní laboratoř včetně hladin ASM, naopak u pacientů s de novo rozvinutým NCSE, zvláště u pacientů v těžkém stavu bývá diagnostický proces extenzivní. Pro základní posouzení etiologie je nutné zobrazovací vy-

šetření (iniciálně CT, ale optimálně MR mozku), základní laboratoř a případně toxikologie, při podezření na možný zánět vyšetření likvoru. Při odběru je vhodné kromě základní cytologie a biochemie a mikrobiologických a virologických vyšetření ozřejmit též přítomnost intratekální syntézy protilátek výpočtem a pomocí izoelektrické fokuzace a odeslat vzorky séra a likvoru k vyšetření panelu protilátek asociovaných s autoimunitními encefalitidami (tzv. „LE mozaika“, tj. NMDAR, LGI1, AMPA, DPPX, GABAB, a „PNP+GAD“, tj. anti-Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2, amfifysin a anti-GAD). Je vhodné odebrat dostatek mozkomíšního moku a séra tak, aby bylo možné uchovat vzorky séra a likvoru pro případné další vyšetření. V dalším sledu mohou být potřebná specializovaná mikrobiologická, virologická, metabolická a genetická vyšetření a podrobný onkologický screening včetně celotělového PET vyšetření (PET/CT či PET/MR). Rozbor podrobného etiologického screeningu již přesahuje rámec tohoto článku – vhodnou inspirací mohou být vyšetření doporučovaná pro new-onset

refractory status epilepticus (NORSE): <https://www.norseinstitute.org/definitions>.

5.3. EEG diagnostika NCSE

Čtenáře odkazujeme na článek publikovaný v Neurologii pro praxi před dvěma roky (Krijtová et al., 2022), ze kterého zde vybíráme pouze zásadní body.

Jednoznačné stanovení diagnózy NCSE pouze na základě EEG je možné jen v některých případech. S jednoznačnými EEG nálezy se častěji setkáváme u pacientů s epilepsií (již známou, nebo nově se manifestující). Naopak u akutních symptomatických NCSE se v EEG kombinují změny způsobené podmiňujícím inzultem a interpretace je často velmi obtížná s širokým spektrem nejednoznačných nálezu označovaných jako iktálně-interiktální kontinuum (IIC), pro něž se používá též synonymum „možný“ NCSE. Byly popsány určité markery – „plus“ modifikátory, které zvyšují „iktálnost“ vzorců z IIC a také riziko sekundárního neuronálního poškození.

EEG kritéria pro diagnózu NCSE a standardizovaná terminologie pro popis jsou dány tzv. Salcburskými kritérii (Leitinger et al., 2015) a kritérii Americké společnosti pro klinickou neurofyzilogii (ACNS) (Hirsch et al., 2021). Důležitým kritériem je frekvence epileptických výbojů (resp. periodických výbojů), která pro jednoznačné potvrzení diagnózy NCSE musí přesahovat 2,5 Hz (25 výbojů za 10 s záznamu). Mezi jednoznačná kritéria se řadí i evoluce (vývoj) frekvence, distribuce či morfologie periodických výbojů nebo rytmické pomalé aktivity. Evoluce je v terminologii ACNS přesně definována: evoluce frekvence = alespoň dva následné úseky se zvýšením/snížením frekvence o ≥ 0,5 Hz v jednom směru, přičemž každá z těchto frekvencí musí přetrvávat nejméně tři cykly (např. 1 Hz po 3 s, 3 Hz po 1 s); evoluce distribuce (lokalizace): šíření do dvou elektrod nebo vymizení ze dvou elektrod systému 10–20, přičemž každá změna lokalizace musí trvat nejméně tři cykly; evoluce morfologie: aspoň dvě následné změny morfologie přetrvávající nejméně tři cykly. Dalším kritériem pro jednoznačné potvrzení diagnózy NCSE jsou klinické projevy – záškuby – časově svázané s výboji. Jsou-li přítomny klinické záškuby časově svázané s výboji, mohou mít tyto výboje jakoukoliv frekvenci.

NCSE lze rovněž potvrdit pozitivním ovlivněním klinického a EEG nálezu i. v. podáním některého protizáchvatového léku (ASM terapeutický test). Uvedená kritéria musí být splněna po dobu 10 s pro potvrzení přítomnosti nekonvulzivního záchvatu či alespoň 10 minut (nebo 20 % jakéhokoli 60minutového zaznamenaného období) pro potvrzení diagnózy NCSE (Tab. 4a, b).

U pacientů s akutním onemocněním CNS v důsledku strukturální léze či systémové poruchy se často setkáváme se vzorci, které uvedená EEG kritéria pro NCSE nesplňují, a přesto mohou představovat podobné neurologické riziko. Vzhledem k limitům diagnostických postupů nelze vždy s jistotou určit, zda změna pacientova stavu je podmíněna záchvatovým stavem, či akutním inzultem. Termínem iktálně-interiktální kontinuum (IIC) se označuje patofyziologicky dynamický stav, ve kterém kombinace různých klinických faktorů a dispozicí rozhoduje o tom, zda dojde ke vzniku jasných záchvatů. V EEG se projevuje různými periodickými a rytmickými vzorci, které sice nesplňují kritéria pro NCSE, ale u nichž dochází k plynulému nárůstu jejich iktálnosti (záchvatovosti) při: a) nárůstu frekvence od 1 Hz do 2,5 Hz (nad 2,5 Hz se již jedná o jednoznačný NCSE), 2) je-li přítomna tzv. fluktuace (kolísání mezi dvěma frekvencemi, morfologiemi či lokalizací) nebo 3) jsou přítomny „plus“ modifikátory (vzorec je asociován s rytmickou, ostrou, nebo vysokofrekvenční aktivitou). Všechny tyto termíny (fluktuace, modifikátory) jsou přesně definovány v ACNS terminologii.

Koncept IIC byl potvrzen řadou studií, které sledovaly vztahy mezi frekvencí epileptiformních výbojů, stupněm metabolismu (metabolických nároků) mozkové tkáně, rizikem sekundárního neuronálního poškození a rizikem rozvoje jednoznačných záchvatů (Lee JW, 2019; Cormier et Maciel, 2017). Je třeba si uvědomit, že hranice 2,5 Hz pro jednoznačný NCSE byla stanovena arbitrárně a že poklesem frekvence pod 2,5 Hz vzorce náhle nutně nepřestávají být iktálními. Přejít od iktálního k interiktálnímu stavu je (u akutních mozkových inzultů) plynulý a vzorce IIC představují z pohledu NCSE jakousi šedou zónu. Proto někdy nemůžeme jednoznačně určit, zda se o NCSE jedná, či nikoliv, a musíme se

Tab. 5. NCSE response scale (NRS) (Leitinger et al., 2023)

Stupeň NRS	Klinický obraz
10	Normální stav
9	Říká nebo píše smysluplná slova, orientován osobou, rokem i místem, ale chování nebo jednání se liší od normálu.
8	Říká nebo píše smysluplná slova, ale je dezorientován osobou nebo rokem či místem.
7	Říká nebo píše slova nebo slabiky, nesrozumitelná nebo nesmyslná.
6	Vyhoví výzvě (předvedení), např.: otevřít/zavřít oči, zvednout ruce, opakovat 1, 2, 3.
5	Sleduje vyšetřujícího (nebo reaguje vertikálními očními pohyby u locked-in syndromu), ale nevyhoví žádné výzvě.
4	Otevírá oči spontánně nebo na oslovení nebo lehký dotyk (ale nesleduje), nevyhoví žádné výzvě.
3	Otevírá oči na silný taktilní podnět (pravé/levé rameno, nos), nevyhoví žádné výzvě.
2	Cílená reakce na algický podnět.
1	Bez cílené reakce na algický podnět.

spokojit s tím, že se „možná“ o NCSE jedná. Pro tuto situaci lze použít buď termín „EEG nález z iktálně-interiktálního kontinua“, nebo jeho synonymum „možný NCSE“. Tento stav nemusí vždy vést k zahájení protizáchvatové léčby, ale často vede, neboť existuje odůvodněný předpoklad, že tento typ elektrické aktivity může přispívat k poruše vědomí a/nebo k dalším klinickým příznakům a/nebo k neuronálnímu poškození. Jedná se stále o potenciálně iktální vzorce a často proto podmiňují diagnostický terapeutický pokus parenterálním podáním ASM a EEG monitorování (Othman et al., 2020).

Některé vzorce IIC mohou mít i význam při zjišťování etiologie, např. GPDs se nejčastěji vyskytují u posthypoxické a septické encefalopatie, při encefalopatii po cefepimu a u Creutzfeldt-Jakobovy choroby, LPDs se obvykle považují za reakci mozkové tkáně na rychle progredující ložiskový proces (nejčastěji jsou pozorovány u ischemických CMP, herpetické encefalitidy, případně tumorů). Někdy ale mohou být pozorovány u pacientů bez strukturální léze, např. toxických či metabolických poruch a typicky po záchvatech v rámci epilepsie, jako projev akutní hyperexcitability a zvýšené připravenosti k záchvatům (Li et al., 2017).

Pro diagnostiku NCSE má jak podle ACNS kritérií, tak podle modifikovaných Salcburských kritérií význam test s i. v. podáním některého protizáchvatového léku (tzv. ASM terapeutický test). Recentně byl doporučený postup ASM terapeutického testu revidován (Leitinger et al., 2023). V první řadě byla zavedena možnost testování nejen pomocí benzodiazepinů, ale též jiných i. v. ASM – v první řadě levetiracetamem, brivaracetamem, lakosamidem, valproátem. Výhodou brivaracetamu pro tuto indikaci je

velmi rychlý nástup účinku (cca 5 min při i. v. podání). Pro semikvantitativní hodnocení klinického stavu pacienta během testování před a po podání i. v. ASM byla dále navržena škála NCSE response scale (NRS) (Tab. 5).

Test s ASM není třeba z diagnostických důvodů provádět u pacientů s jednoznačným EEG nálezem NCSE. Při použití benzodiazepinů je potřeba být připraven na možné zhoršení stavu pacienta ve smyslu hypoventilace a hypotenze. Test musí provádět pouze proškolený personál a musí být připraveny pomůcky pro případné akutní zajištění pacienta. Před a po podání léku je třeba testovat klinický stav a hodnotit dle NRS škály. Sledování po podání ASM musí trvat nejméně 10 minut. Jako pozitivní klinická odpověď se hodnotí zlepšení NRS alespoň o jeden bod nebo jednoznačné zlepšení klinického neurologického nálezu (např. hemiparézy). Jako pozitivní EEG odpověď se hodnotí u pacientů bez kómatu návrat k předchozímu EEG nálezem (normální bdělé či spánkové EEG vzorce – PDR, spánková vřetena), u pacientů s poruchou vědomí vymizení vzorců IIC na dobu alespoň třikrát delší, než bylo nejdelší předchozí spontánní vymizení těchto vzorců.

6. Léčba a prognóza

6.1. Léčba NCSE

Pro úspěšnou léčbu NCSE je zásadní co nejdříve stanovit správnou diagnózu včetně elektroklinického typu SE a jeho etiologie. Dle literatury je specifická etiologická léčba nutná k zastavení SE až u 45 % případů (Alvarez et al., 2014).

Akutně je třeba zajistit vitální funkce a korigovat závažné metabolické abnormality.

Paralelně zahajujeme léčbu ASM, jejíž agresivita se liší podle typu NCSE a komorbidit pacienta a nelze proto stanovit podobně schematický postup jako u CSE. Iniciálně preferujeme i. v. formu podání ASM.

U absence SE je lékem volby diazepam i. v. se současnou úpravou dávkování stávajícího či s novým nasazením vhodného ASM. U fokálního SE s poruchou vědomí u pacientů se známou diagnózou epilepsie může postačit i. v. podání již užívané ASM a korekce případné metabolické či jiné akutní příčiny.

U ostatních typů NCSE včetně akutních symptomatických postupujeme stupňovitě – nejprve i. v. benzodiazepiny (diazepam, klonazepam), následně i. v. ASM (levetiracetam, lakosamid, valproát či fenytoin). Vzhledem k rychlému nástupu účinku a dobré účinnosti lze zvolit i i. v. brivaracetam. U nedostatečně zajištěných pacientů s poruchou vědomí je třeba při podávání benzodiazepinů velké opatrnosti pro riziko hypotenze a hypoventilace. V těchto případech může být vhodnější použít i. v. ASM. Dávkování je obdobné jako u CSE a i v případě NCSE by bylo chybou ASM poddávkovat. Současně je třeba vážit rizika spojená s rychlostí aplikace (např. bradykardie či asystolie i. v. fenytoinu) proti rizikům trvajícího NCSE. Vzhledem k riziku sekundárního neuronální poškození v důsledku delšího trvání NCSE (ze-

jména fokálního NCSE s poruchou vědomí) je na místě dostatečně agresivní přístup. Ten je také včetně další eskalace léčby na místě u NCSE navazujícího na CSE a u syndromu NORSE (new-onset refractory SE) – viz další článek tohoto tématu.

Během léčby NCSE je vhodné systematicky sledovat klinický stav nemocného a EEG nálezy. Pro klinické hodnocení lze využít např. NRS škálu (viz výše). Pokud je dostupná možnost kontinuálního EEG monitorování (cEEG), měla by být využita (experti skupinami doporučený postup). Intermitentní EEG vyšetřování je také postačující, a i když je ve srovnání s cEEG snížen záchyt subklinických nekonvulzivních záchvatů, umožňuje naopak intermitentní EEG lepší testování pacienta laborantkou při vyšší kvalitě EEG záznamu. Nutná je pravidelná kontrola hladin ASM s adekvátní úpravou dávek a včasným odhalením lékových interakcí, případně intoxikace.

6.2. Prognóza NCSE

Ve výše zmíněné čtyřleté populační studii u dospělých pacientů v Salcburku činila mortalita SE (počet zemřelých vůči celkovému počtu osob se SE) 16 %. Zatímco u konvulzivních typů SE byla 10 % (CSE 8 %, u SE s repetitivními fokálními motorickými zá-

chvaty 18 % a u epilepsia partialis continua 0 %), u NCSE byla prognóza horší. U NCSE s kómatem byla mortalita 43 %, u NCSE bez kómatu 26 %, za což odpovídá zejména vysoká mortalita fokálních NCSE s poruchou vědomí bez kómatu.

U pravého NCSE, vzniklého u pacientů s epilepsií při náhlém poklesu hladiny ASM je prognóza příznivá, nicméně i zde může dojít k fatálním komplikacím a mortalita se pohybuje mezi 4 až 9 % (Towne et al., 1994).

Naproti tomu u pacientů s de novo vzniklým NCSE je uváděna mortalita 20 až 61 % (Hesdorffer et al., 1998; Knake et al., 2001; Veran et al., 2010). Zásadní prognostický význam má etiologie NCSE a její léčba (Rossetti et al., 2013).

Mortalita u refrakterního SE, i konvulzivního, který stejně vždy přejde do NCSE, je téměř 50 % a jen malá část pacientů se upraví do premorbidního funkčního stavu. To jsou především pacienti s preexistující epilepsií, bez akutního poškození mozku. Kromě věku hraje negativní roli etiologie (především anoxické poškození a SAK), delší trvání NCSE, vyšší stupeň poruchy vědomí a vysoká hodnota na škále APACHE-2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – 2). Existují ale pacienti s refrakterním SE, kteří se uzdraví s velmi dobrým výstupem.

LITERATURA

- Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia*. 2014;55:2059-68. doi: 10.1111/epi.12852.
- Aranda A, Foucart G, Ducasse J-L, et al. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia*. 2010;51:2159-67. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02688.x.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, et al. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: EPSTAR. *Neurology*. 2000;55:693-7. doi: 10.1212/WNL.55.5.693.
- Cormier J, Maciel CB, Gilmore EJ. Ictal-Interictal Continuum: When to Worry About the Continuous Electroencephalography Pattern. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(6):793-806. doi: 10.1055/s-0037-1607987. Epub 2017.
- DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, et al. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1995;12(4):316-25.
- LaRoche SM, Haider HA. Handbook of ICU monitoring. 2nd edition. Demos Medical; 2nd edition (February 28, 2018). 432 s. ISBN-13. 978-0826168610.
- Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, et al. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol*. 1998;44:908-12. doi: 10.1002/ana.410440609.
- Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for re-

- current seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x. Epub 2009 Jan 26.
- Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1-29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000806.
- Knake S, Rosenow F, Vescovi M, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001;42:714-8. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.01101.x.
- Krijtová H, Krýsl D, Marušić P. Význam EEG při stanovení diagnózy nekonvulzivního status epilepticus. *Neurol. praxi*. 2022;23(3):pE1-E11. 11p.
- Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? *Epilepsia*. 2008;49:1651-1664. 08. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01669.x
- Lee JW. The EEG Ictal-Interictal Continuum – A Metabolic Roar But a Whimper of a Functional Outcome. *Epilepsy Currents*. 2019;19(4):234-236. doi: 10.1177/1535759719855968.
- Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus – approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158-63. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.007.
- Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60(1):53-62. doi: 10.1111/epi.14607.
- Leitinger M, Gaspard N, Hirsch LJ, et al. Diagnosing non-

- convulsive status epilepticus: Defining electroencephalographic and clinical response to diagnostic intravenous antiseizure medication trials. *Epilepsia*. 2023;64(9):2351-2360. doi: 10.1111/epi.17694.
- Li HT, Wu T, Lin WR, et al. Clinical correlation and prognostic implication of periodic EEG patterns: A cohort study. *Epilepsy Res*. 2017;131:44-50. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.02.004.
- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, et al. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology*. 2002;58:537-41. doi: 10.1212/WNL.58.4.537.
- Maganti R, Gerber P, Drees C, et al. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):572-86. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.12.002.
- Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):329-39. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70074-1.
- Neri S, Mastroianni G, Gardella E, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases. *Epileptic Disorders. Open Access*. First published: 07 June 2022. doi:10.1684/epd.2021.1406.
- Othman AS, Meletti S, Giovannini G. The EEG diagnosis of NCSE: Concordance between clinical practice and Salzburg Criteria for NCSE. *Seizure*. 2020;79:1-7. doi: 10.1016/j.seizure.2020.04.010.
- Rosenow F, Hamer HM, Knake SI. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl. 8):82-84. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01359.x
- Rossetti AO, Alvarez V, Januel JM, et al. Treatment deviating

from guidelines does not influence status epilepticus prognosis. *J Neurol*. 2013;260:421–8. doi: 10.1007/s00415-012-6644-x.

26. Rüegg S. Nonconvulsive Status Epilepticus in Adults: Types, Pathophysiology, Epidemiology, Etiology, and Diagnosis. *Neurology International Open*. 2017; 01(03): E189-E203. doi: 10.1055/s-0043-103383.

27. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(12):792-8. doi: 10.1056/NEJM199809173391202.

28. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and

classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523. doi: 10.1111/epi.1312.

29. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006;129(Pt 5):1281-92. doi: 10.1093/brain/awl047.

30. Towne AR, Pellock JM, Ko D, et al. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia*. 1994;35(1):27-34. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02908.x.

31. Valton L, Benaiteau M, Denuelle M, et al. Etiological assessment of status epilepticus. *Rev Neurol (Paris)*.

2020;176(6):408-426. doi: 10.1016/j.neuro.2019. 12. 010. Epub 2020 Apr 21.

32. Veran O, Kahane P, Thomas P, et al. De novo epileptic confusion in the elderly: a 1-year prospective study. *Epilepsia*. 2010;51:1030-5. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02410.x.

33. Videira G, Raimundo R, Chorão R. Epilepsy with myoclonic absences: A case series. *Seizure*. 2023;106:162-163. doi: 10.1016/j.seizure.2023. 02. 017.

34. Vignatelli L, Rinaldi R, Galeotti M, et al. Epidemiology of status epilepticus in a rural area of northern Italy: a 2-year population-based study. *Eur J Neurol*. 2005;12(11):897-902. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01073.x.

ON-LINE KURZ

Úskalí klasické imunosupresivní léčby

OBSAH KURZU

- ▶ **Současná a nová léčba myastenie gravis: praxe a výzvy**
MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA, MUDr. Magda Horáková
- ▶ **Eculizumab v terapii thymom-asociované myastenie**
MUDr. Magda Horáková, MUDr. Viktória Kokošová, prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA
- ▶ **Kazuistika k diskuzi** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
- ▶ **Farmakorezistentní myastenik s thymomem** – MUDr. Jana Junkerová
- ▶ **Novinky v léčbě myasthenia gravis** – MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

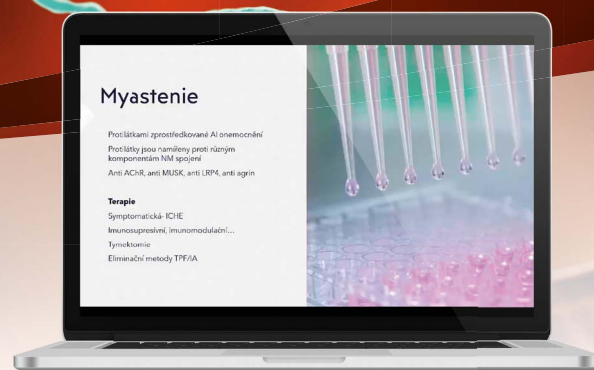
MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Neurologickou klinikou LF MU
a FN Brno, Neuromuskulárním centrem ERN

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
listopad 2023
až říjen 2024
dostupný na
online.solen.cz



Refrakterní a super-refrakterní status epilepticus

doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA, MUDr. Michaela Nová

Centrum pro epilepsie, Nemocnice Na Homolce, Praha

V tomto článku podáváme definici refrakterního a superrefrakterního status epilepticus (SE). Evidence-based či konzensusní léčebné strategie neexistují ani pro refrakterní SE. U super-refrakterního SE jsou léčebná doporučení ještě neurčitější. Z tohoto důvodu uvádíme i způsoby léčby, jejichž výsledky byly publikovány pouze na malých souborech pacientů nebo v kazuistikách. Tyto informace mohou přispět k vytvoření institucionálních léčebných protokolů.

Klíčová slova: refrakterní status epilepticus, super-refrakterní status epilepticus, anesthetika, epileptochirurgie, neuromodulace, elektrokonvulzivní terapie.

Refractory and super-refractory status epilepticus

In this article, we give definitions of refractory and super-refractory status epilepticus (SE). Evidence-based or consensual treatment strategies are not known even for refractory SE. In super-refractory SE, the treatment options are even more ambiguous. Therefore, we also present the results of methods published in small case series or case reports. Potentially, this information may contribute to the development of in-house treatment protocols.

Key words: refractory status epilepticus, super-refractory status epilepticus, anesthetics, epilepsy surgery, neuromodulation, electroconvulsive therapy.

Úvod

Většinu časných epileptických statů (SE) lze úspěšně léčit benzodiazepiny (BZD), pokud jsou podávány časně a v adekvátních dávkách (Kellinghaus et al., 2019). K léčbě rozvinutého SE se používá protizáchvatová medikace (ASM) 2. volby (viz předchozí články). Refrakterní SE (RSE) a super-refrakterní SE (SRSE) jsou naléhavé neurologické stavy s vysokou morbiditou a mortalitou (Sanchez Fernandez et al., 2014). Péče o tyto pacienty zahrnuje časné potlačení záchvatů a identifikaci jejich etiologie, která může vyžadovat specifickou léčbu. O prognóze RSE/SRSE rozhodují etiologie, věk, symptomatologie a metabolické nároky při protrahovaném SE (Trinka et Leitinger, 2022).

Podle mezinárodního konsenzu definujeme RSE/SRSE jako (Hirsch et al., 2018):

- RSE je SE perzistující navzdory medikaci alespoň dvěma vhodně zvolenými, dosta-

tečně dávkovanými a parenterálně podávanými ASM zahrnujícími benzodiazepin. Na rozdíl od předchozích definic tedy není pro klasifikaci rozhodující délka trvání SE.

- SRSE je SE trvající alespoň 24 hodin po začátku léčby anestetiky. Záchvaty buď přetrvávají bez přerušení, nebo během léčby či při/po jejím vysazování recidivují.
- Pokud je třeba podávat anesthetika pro SRSE po 7 a více dní, hovoříme o prolongovaném SRSE. Pokud SE trvá déle než 7 dní a není třeba podávat anesthetika, jde o prolongovaný RSE (Trinka et Leitinger, 2022).

Cílem vyšetřování RSE/SRSE je verifikace diagnózy, zejména u pacientů se subtilními/nekonzulzivními příznaky, monitorace terapeutické odezvy, event. identifikace komplikací. Je zásadní pro diagnostiku NCSE a určení odpovědi RSE/SRSE na léčbu. Kontinuální EEG vyšetření (cEEG) je třeba za-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):192-196

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.021>

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2024

doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA

zdenek.vojtech@homolka.cz

hájit do 1 hodiny od počátku SE a pokračovat v něm 24–48 hodin, při SRSE často i déle. Může prokázat potlačení elektrografických záchvatů nebo navození vzorce burst-suppression (Ferlisi et Shorvon, 2012). Terapeutická morfologie vzorce burst-suppression není striktně definována. Někteří autoři doporučují jako terapeutický cíl 50–70 % supresí. Popis dalších pomocných vyšetření (neurozobrazovacích a laboratorních), jejichž výčet přináší následující sdělení, překračuje zaměření tohoto textu.

Cílem léčby klinických a elektrografických, časných a rozvinutých SE je jejich zastavení. Při RSE/SRSE jsou patofyziologické mechanismy odpovědné za jejich farmakoresponzivitu překonané či změněné. Kromě pokračování léčby ASM je tedy třeba zvážit její eskalaci. Dále se u RSE/SRSE uplatňují excitotoxické a jiné mechanismy, které mohou vést k poškození neuronů. Zejména konvulzivní RSE je spojen s kardiorespirační nestabilitou, hypoxií, hypoglykemií a hypertermií (Sánchez Fernández et al., 2019). K léčbě záchvatů se tedy přidává prevence neuronálního a orgánového (často multisystémového) poškození (Hocker, 2015) a prevence/léčba často se vyskytujícími nežádoucími účinky agresivní terapie. Proto je důležitá intenzivistická léčba, jejíž popis opět přesahuje rámec tohoto sdělení.

Refrakterní status epilepticus

Incidence RSE je 3,9/100 000/rok. Vyvine se u 9–43 % pacientů se SE a končí smrtí u 17–39 % dospělých (u dětí méně) (Rossetti et Lowenstein, 2011; Reznik et al., 2016). U vysokého podílu pacientů vede k neurologické morbiditě, prodloužení doby hospitalizace a potřebě rehabilitace (Novy et al., 2010). Pro léčbu RSE neexistuje všeobecně přijímané léčebné schéma (Vossler et al., 2020). Není shoda ani na tom, zda je po selhání léčby BZD a dalším ASM indikováno spíše podávání dalšího neanestezujícího ASM, nebo zavedení terapeutického kómatu intravenózně podávanými anestetiky (Alvarez et al., 2016). Rizika neuronálního poškození u fokálních, nekonvulzivních a absence RSE jsou podstatně nižší než u konvulzivního RSE. Proto je u nich práh pro užití anestetik vyšší (Holtkamp, 2018) a obvykle se léčí méně agresivně pomocí nesesedujících ASM. Naopak NCSE u kriticky nemocných

může být indikací k agresivní léčbě. U konvulzivního RSE obvykle anestetika používáme.

V současnosti je kromě v předchozím článku uvedených ASM k dispozici pro intravenózní použití několik novějších ASM (lakosamid – LCM, brivaracetam – BRV, perampanel – PER). PER je zatím v ČR dostupný pouze v tabletové formě a ve formě suspenze a bývá podáván nemocným se RSE/SRSE nazogastrickou či nazojenunální sondou. Výhodná je zejména kombinace PER s ketaminem. Podle jedné studie léčba ASM zastavila RSE u více než 50 % pacientů (Novy et al., 2010).

Anestetiky rozumíme nejčastěji používaná léčiva (midazolam, propofol, pentobarbital, thiopental), pokud jsou podávána v anestetických dávkách. Používají se v léčbě zejména konvulzivního RSE (Ferlisi et al., 2019). V porovnání s ASM je jejich podávání zatíženo rizikem závažných vedlejších účinků. Dat o výběru konkrétního anestetika pro léčbu RSE je nedostatek.

Podle studie Sutter et al. (2014) je při použití anestetik úmrtnost 3× a riziko infekce 4× vyšší. Podle studie Marchi et al. (2015) je riziko nového neurologického deficitu 7×, úmrtí 9× a infekce 4× vyšší a hospitalizace byla o 1 týden delší. Výsledky těchto retrospektivních studií je třeba interpretovat obezřetně, protože pacienti léčení anestetiky byli zřejmě nemocnější, jejich RSE závažnější a většina prací také neuváděla další faktory, které mohly ovlivnit výsledek (např. časování a dávkování léčby, komedikaci). Podle některých studií může kratší, ale hlubší terapeutické kóma snížit výskyt komplikací a špatných funkčních výsledků (Mulhofer et al., 2019). Záleží i na lokálních zvyklostech. Podle práce Alvarez et al. (2016) byla anestetika podávána častěji v USA než ve Švýcarsku. Tato léčba prodloužila hospitalizaci, ale nebyla spojena s vyšší úmrtností.

Midazolam (MDZ) se k léčbě RSE používá často vzhledem k rychlému nástupu účinku a krátkému působení. Jeho použití je komplikováno např. prodloužením poločasu při kontinuálním podávání, potenciální interakcí s řadou farmak, neurotoxicitou, hepatotoxicitou a kardiorespirační depresí (Vossler et al., 2020). Metaanalýza užívání MDZ u dětí prokázala, že je stejně efektivní jako jiná anestetika, ale je spojeno s nižší mortalitou (Gilbert et al., 1999). Naopak jiná studie porovnávací MDZ

s diazepamem prokázala jejich srovnatelnou účinnost, ale u MDZ vyšší zastoupení relapsu záchvatů a vyšší mortalitu (Singhi et al., 2002). Relapsy záchvatů se podle jiné práce vyskytovaly u 47–57 % pacientů. U dospělých se doporučuje nasycovací dávka v rozmezí 0,03–0,50 mg/kg (nejčastěji 0,15 mg/kg) a kontinuální infuze 0,02–2,90 mg/kg/h (nejčastěji 0,4–1,2 mg/kg/h). Infuze se zahajuje nízkou dávkou a titruje se.

U dospělých pacientů se propofol (PRO) používá v léčbě RSE/SRSE vzhledem k rychlému nástupu účinku a rychlému zotavení po jeho vysazení. Studie u dospělých prokázaly, že zastaví RSE/SRSE u 67 % pacientů (Rossetti et al., 2004). Ačkoli propofol navodí burst-suppression během 35 minut po začátku podávání, pro udržení tohoto vzorce mohou být nezbytné opakované úpravy dávkování. U dětí je podávání propofolu v této indikaci relativně kontraindikováno vzhledem k riziku rozvoje propofolového infuzního syndromu (srdeční selhání, rhabdomyolýza, metabolická acidóza, ledvinové selhání a někdy úmrtí). Toto riziko významně stoupá při dávkách propofolu přesahujících 65 µg/kg/min. a v rizikových populacích, např. u pacientů s mitochondriálními poruchami (Vasquez, 2019). Dalšími rizikovými faktory pro rozvoj propofolového syndromu je i současné podávání katecholaminů a kortikoidů, a zřejmě i malnutrice. Kromě toho propofol může vést ke vzniku dyskinez, které mohou imitovat záchvaty (McHugh, 1991). Úmrtí byla pozorována při současném podávání PRO a léčbě ketogenní dietou. Existují obavy, že infuzní syndrom není specifický pro PRO a může být důsledkem cerebrální suprese. V retrospektivní studii u dětských pacientů byl PRO pro potlačení záchvatů účinnější než thiopental (THP). U dospělých pacientů je obvyklé podávání intravenózních bolů 1–2 mg/kg opakovaně každých 3–5 minut do maximální dávky 10 mg/kg. Rychlost následující infuze bývá 1–10 mg/kg/h. Někdy je třeba vyšší dávkování než 10 mg/kg/h. Vzhledem k riziku propofolového infuzního syndromu nesmí v takových případech doba podávání přesáhnout 48 hodin.

Barbituráty – pentobarbital (PTB) v USA a THP v Evropě – se k léčbě RSE užívají nejdéle a mají vysokou účinnost. Metaanalýza dospělých pacientů porovnávala účinnost PTB,

MDZ a PRO. Ačkoli byla medikace PTB spojena se signifikantně nižším výskytem relapsu záchvatů a nutností změny medikace, vyskytovala se u ní častěji hypotenze (Meyer et al., 2002). V dětské populaci se účinnost PTB uvádí 74–100 %. Někteří autoři se domnívají, že kromě protizáchvatového účinku mají barbituráty v důsledku snížení bazální teploty také neuroprotektivní působení. Barbituráty způsobují kardiopulmonální supresi a imunopresi a mají dlouhý biologický poločas. Roztok pro intravenózní aplikaci obsahuje propylenglykol, který při kumulaci může zapříčinit hyperosmolaritu a laktátovou acidózu, které mohou vyústit v srdeční arytmie, hypotenzi, renální a multiorgánové selhání (Bledsoe et Kramer, 2008). U THP je iniciální dávka pro dosažení vzorce burst-suppression 2–5 mg/kg/h. Rychlost následné infuze určuje udržení vzorce burst-suppression. Trvání podávání se podle různých studií pohybuje v rozmezí 4–65 hodin. Dosažení vzorce burst-suppression se v léčbě RSE/SRSE dlouho považovalo za terapeutický cíl (Brophy et al., 2012), což se v poslední době zpochybňuje (Hawkes et al., 2023) a za cíl se považuje vymizení záchvatů.

Vysazování anestetik se provádí u pacientů, kteří jsou saturováni ASM (Rubin et al., 2020). O jeho načasování a rychlosti je málo dat. Předčasné vysazení hrozí relapsem záchvatů; pozdní zase závažnějšími nežádoucími účinky.

Super-refrakterní status epilepticus

U 15–35 % pacientů s RSE se přes léčbu anestetiky vyvíjí stav v SRSE (Shorvon et Ferlisi, 2011). Jeho incidence je 2,3/100 000/rok a nejvyšší je u dětí do 1 roku věku (Novy et al., 2010). Pro léčbu SRSE neexistují postupy založené na důkazech. Neexistují ani evidence-based data pro podávání ASM, jako je BRV, LCM, LEV nebo VPA. Doporučovanou léčbou je i zde pokračování podávání intravenózních anestetik, ASM, event. kortikoidů. S ohledem na vysokou mortalitu SRSE se na některých pracovištích využívá léčba, pro kterou nejsou důkazy o její účinnosti a bezpečnosti. Pouze léčba terapeutickou hypotermií a brexanolonem byly testovány v randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) s níže uvedenými nepříliš nadějnými výsledky. Pro jiné způsoby léčby existují o bezpečnosti a účinnosti pouze omezená data.

Kvalita studií a počet pacientů v nich jsou nízké. V metaanalýze 266 pacientů se SRSE byly prokázány akutní cerebrální léze u ~ 40 % pacientů a etiologie zůstávala neznámá u ~ 22 % (Novy et al., 2010). Hospitalizační mortalita byla 24 %. Čím déle autoři SRSE léčili, tím nižší byla (zdaňlivě paradoxně) mortalita a vyšší pravděpodobnost přerušení SRSE. Tím byl však vyšší středně těžký až těžký výsledný neurologický deficit.

U SRSR přicházejí v úvahu farmakologické i nefarmakologické metody.

Z farmakologických metod jde o podávání (Bayrlee et al., 2015):

- inhalačních anestetik (isofluran, desfluran),
- neurosteroidů,
- imunoterapie,
- ketaminu,
- etomidátu,
- ketogenní diety,
- paraldehdu,
- lidocainu,
- brexanolonu,
- verapamilu,
- magnesia a pyridoxinu.

Isofluran a desfluran potencují GABAA receptory. Podle jedné studie vede jejich dlouhodobé podávání (až 55 hodin) u SRSE vždy k zastavení záchvatů; mortalita však byla 2/3 (Kofke et al., 1989). Podle jiné práce popisující 6 pacientů vyžadovali všichni nemocní vazopresorickou podporu a u tří se objevil paralytický ileus, tři pacienti zemřeli (Mirsattari et al., 2004).

Neurosteroidy (např. allopregnanolon) zvyšují senzitivitu GABAA receptorů. Teoretickými východisky jejich užívání je internalizace receptorů u RSE/SRSE. Byla potvrzena jejich bezpečnost, nikoli však účinnost (Holtkamp, 2018). V práci popisující dva dětské pacienty byl však syntetický analog allopregnanolonu (ganaxolon) efektivní v zastavení SRSE (Singh et al., 2022).

Protože SRSE může být zapříčiněn imunitními pochody, používají někteří autoři imunomodulační léčbu SRSE i tehdy, není-li zřejmá jeho imunitní příčina. V úvahu přicházejí kortikoidy, ACTH, plazmaferéza nebo podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) samostatně nebo v kombinacích. Pro účinnost imunomodulační léčby u SRSE obecně neexistují důkazy. Byla použita na malých souborech pacientů se

suspektní imunitní etiologií, u těžkých epileptických encefalopatií a řídce se vyskytujících epileptických syndromů (Vossler et al., 2020). V přehledu 37 dětských pacientů bez průkazu imunitní etiologie bylo dosaženo kontroly záchvatů jen u sedmi.

Ketamin je antagonist glutamátových N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDAR-antagonista). Je vedle konvenčních anestetik užíván stále častěji. Loading dávka je 0,5–5 mg/kg a následně kontinuální infuze 1–10 mg/kg/hod. Vzhledem k jeho neurotoxicitě a pravděpodobnému synergickému účinku se doporučuje podávat současně s GABAergními látkami (PRO). Dosavadní zprávy o jeho využití v léčbě RSE prokazují povzbudivé výsledky s přerušением SRSE v 64–91 % případů (Sabharwal et al., 2015; Höfler et al., 2016) a snížením potřeby vazopresorické podpory. Léčba ketaminem dále nezvyšuje nitrolební tlak (Alkhachroum et al., 2020). Vedlejšími účinky léčby mohou být halucinace a sympatické adrenergní působení.

Etomidát je další anestetikum, jehož mechanismus účinku není znám. Je dobře tolerovaný. Jeho účinnost u RSE byla dokumentována na 8 pacientech (Yeoman et al., 1989). Hypotenze se vyskytla u 5 nemocných, 2 pacienti zemřeli. Reverzibilní inhibice syntézy kortizolu vyžadovala hormonální substituci.

Ketogenní dieta funguje subakutně v řádu několika dní až týdnů. Na malých souborech pacientů s RSE/SRSE byla prokázána její možná účinnost s vymizením elektrografických záchvatů v 20–90 %. Udržení terapeutické ketózy však může být v podmínkách JIP obtížné (Katz et al., 2021).

Paraldehyd funguje zatím neodhaleným mechanismem a je dobře tolerovaný. Vzhledem k nebezpečí tvorby krystalů a reaktivitě s plasty je třeba používat čerstvě připravené roztoky a skleněné náčiny. U dospělých nejsou o jeho použití u RSE/SRSE zprávy. U dětí s rozvinutým SE je jeho rektální podávání méně účinné než intravenózní fenytoin (Chin et al., 2008).

Lidocain je Ib antiarytmikum modifikující sodíkové kanály. Může vést k potlačení SE refrakterních na fenytoin. Ve studii shrnující výsledky u 37 dětských pacientů se popisovala účinnost 36 % bez výrazných vedlejších účinků (Hamano et al., 2006).

Verapamil je blokátor kalciových kanálů. Inhibuje však též P-glykoprotein, což je trans-

portér, jehož inhibice snižuje dostupnost ASM v mozku. O jeho použití u RSE je málo sdělení.

Brexanolon je modulátor GABAA transmise a používá se v léčbě poporodní deprese. U RSE/SRSE nebyla jeho účinnost pro vysazení anestetik a vymizení RSE na více než 24 hodin prokázána.

Pro užití magnesia a pyridoxinu neexistují mimo specifické indikace důkazy (Arya et Rotenberg, 2019). Magnesium je široce používáno k léčbě záchvatů při eklampsii. Zprávy o jeho použití u RSE jsou anekdotické a výsledky léčby nepřesvědčivé (Rossetti, 2009).

Z nefarmakologických metod lze použít (Ferlisi et Shorvon, 2012):

- akutní epileptochirurgický výkon,
- přímou korovou stimulací, obvykle pomocí rezponzivní neurostimulace (RNS),
- stimulaci n. vagi (VNS),
- hlubokou mozkovou stimulací (DBS),
- elektrokonvulzivní terapii (ECT),
- repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS),
- terapeutickou hypotermii,
- derivaci mozkomíšního moku.

Epileptochirurgické operace byly podle studií na malých souborech pacientů pro kontrolu záchvatů u RSE/SRSE účinné. Resekce a RNS lze zvážit v případě dobře definované zóny začátku záchvatu (Oderiz et al., 2015; Trinka et Brigo, 2019). Navigují se pomocí PET, iktální SPECT nebo chronické/peroperační invazivní EEG (Bhatia et al., 2013). Pokud zóna začátku záchvatů zasahuje do eloquentních oblastí, jsou kazuistická sdělení i o užití mnohočetných subpiálních transekcí (Atkinson et al., 2012). Nečetné kazuistiky referují i o kalozotomii (Greiner et al., 2012) a funkční hemisferotomii (McGinity et al., 2016).

RNS lze použít v případě jedné, maximálně dvou dobře definovaných zón začátku záchvatu. Pro metaanalýzu (Ernst et al., 2023) bylo k dispozici 10 pacientů (8 při morfologických lézích, 2 u NORSE). RNS přerušila SRSE v 7 případech

v rozmezí 1–27 dní. Dva nemocní na komplikace SRSE zemřeli.

Neuromodulační techniky se mohou použít u difuzních lézí a v případech, kdy zóna začátku záchvatu zasahuje do eloquentních oblastí (San-juan et al., 2019). Pro jejich metaanalýzu v léčbě SRSE bylo k dispozici jen 45 pacientů (San-Juan et al., 2019). U VNS bylo dosaženo v > 90 % přerušení záchvatů. U všech pacientů TMS a DBS přerušily záchvaty, ale u DBS se komplikace vyskytly u 50 % pacientů.

V metaanalýze 38 pacientů s RSE/SRSE (která však zahrnovala i pacienty s epilepsia partialis continua) (Dibué-Adjei et al., 2019) vedla implantace VNS k přerušení RSE/SRSE u 74 % pacientů. SE se nepodařilo potlačit u 18 % a 11 % pacientů zemřelo. Medián trvání SE před implantací byl 18 dní a po implantaci 8 dní. Příznivý funkční výsledek byl u 82 % nemocných. Podle jiné metaanalýzy použití VNS shrnující údaje o 28 pacientech vedla implantace k vymizení záchvatů u 76 % generalizovaných RSE a u 25 % pacientů s fokálním RSE. Přesto autoři uzavírají, že důkazy pro implantaci VNS u generalizovaného RSE jsou nedostačující (Zeiler et al., 2015).

V kazuistických sděleních byly cílem DBS ncl. anterior thalami, ncl. centromedianus thalami a zona incerta. V metaanalýze DBS thalamických jader zakládající se na údajích o 8 pacientech bylo dosaženo signifikantní redukce či vymizení záchvatů u šesti (Sobstyl et al., 2020). Podle menších studií má DBS potenciál přerušit SRSE ve > 80 % případů (Trinka et Brigo, 2019). Souhrnně je dlouhodobý výsledek úmrtí (35 % pacientů), těžký neurologický deficit (13 %), nedefinovaný deficit (4 %) a zotavení do výchozího stavu (35 %).

Ze souhrnu 8 kazuistických sdělení o využití ECT z léčbě RSE/SRSE vyplývá, že vymizení záchvatů bylo dosaženo v 80 % případů a kompletní zotavení u 27 % pacientů (Lambrecq et al., 2012). Nežádoucí účinky se vyskytovaly u 5 %. Podle další práce na souboru 10 pacientů ECT zastavila SRSE bez závažných vedlejších účinků

(Woodward et al., 2023). Ojedinelá kazuistika popisuje úspěšné použití ECT i u těhotné se SRSE (Singla et al., 2023). Ojedinelá sdělení poskytují i informace o kombinaci různých nefarmakologických metod (např. VNS a ECT – Katzell et al., 2023) (v této práci však neúspěšně).

Při rTMS je pulzní intrakraniální elektrický proud elektromagneticky indukován. U většiny osob řetězce nízkofrekvenčních (≤ 1 Hz) pulzů vedou ke korové supresi (Maeda et al., 2002). V metaanalýze zabývající se rTMS bylo zkoumáno 21 pacientů, 13 dospělých a 8 dětí. Ačkoli došlo k redukci záchvatů u ~ 70 % pacientů, autoři došli k závěru, že metodu nelze k rutinnímu použití doporučit (Zeiler et al., 2015). rTMS po dobu 2 měsíců se uvádí jako léčebná alternativa u epilepsia partialis continua. Terapii je však nutno opakovat.

Terapeutická hypotermie připadá při léčbě SRSE v úvahu vzhledem k potenciálu redukce energetických nároků mozku a excitatorní neurotransmise a neuroprotektivnímu působení. Práce na malých souborech pacientů a kazuistiky referovaly její pozitivní výsledky, randomizovaná kontrolovaná studie je však nepotvrdila. Nicméně byly zaznamenány některé slibné účinky a o terapeutické hypotermii se v případech RSE/SRSE uvažuje jako o perspektivní adjuvantní terapii (Legriel, 2019). Panují však obavy z její bezpečnosti.

Anekdotická sdělení prokazují u RSE přechodný efekt drenáže mozkomíšního moku s instilací vzduchu (Kohrmann et al., 2006).

Závěr

Evidence-based vodítka pro léčbu RSE/SRSE jsou nedostatečná. U konvulzivního RSE se používají intravenózně podávaná anestetika. Dokud nebudou k dispozici data z randomizovaných kontrolovaných studií, je léčba v konkrétních případech závislá na klinické rozvaze, která musí zohlednit etiologii, věk pacienta, klinickou symptomatologii a předpokládané metabolické nároky SE.

LITERATURA

1. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, et al. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2020;95(16):e2286–e2294. doi: 10.1212/WNL.00000000000010611.
2. Alvarez V, Lee JW, Westover MB, et al. Therapeutic coma for status epilepticus: differing practices in a prospective multicenter study. *Neurology*. 2016;87(16):1650–1659. doi: 10.1212/WNL.00000000000003224.

3. Atkinson M, Atkinson B, Norris G, et al. Refractory status epilepticus secondary to CNS vasculitis, a role for epilepsy surgery. *J Neurol Sci*. 2012;315:156–159. doi: 10.1016/j.jns.2011.11.029.
4. Bayrlee A, Ganeshalingam N, Kurczewski L, Brophy GM. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(10):66. doi: 10.1007/s11910-015-0589-2.
5. Bledsoe KA, Kramer AH. Propylene glycol toxicity complicating use of barbiturate coma. *Neurocrit Care*. 2008;9:122–4. doi: 10.1007/s12028-008-9065-z.

6. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3–23. doi: 10.1007/s12028-012-9695-z.
7. Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, et al. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus – a systematic review. *Brain Stimul*. 2019;12(5):1101–1110. doi: 10.1016/j.brs.2019.05.011.

8. Ernst LD, Raslan AM, Wabulya A, et al. *J Neurosurg.* 2023;1-9. doi: 10.3171/2023.4.JNS23367. Epub ahead of print.
9. Ferlisi M, Hocker S, Trinka E, et al. The anesthetic drug treatment of refractory and super-refractory status epilepticus around the world: results from a global audit. *Epilepsy Behav.* 2019;101(Pt B):106449. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106449.
10. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2314-28. doi: 10.1093/brain/aww091.
11. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: A meta-analysis. *J Child Neurol.* 1999;14(9):602-9. doi: 10.1177/088307389901400909.
12. Greiner HM, Tillema JM, Hallinan BE, et al. Corpus callosotomy for treatment of pediatric refractory status epilepticus. *Seizure.* 2012;21(4):307-9. doi: 10.1016/j.seizure.2012.01.010.
13. Hawkes MA, Elliwi M, Wijidicks EFM. The Origin of the Burst-Suppression Paradigm in Treatment of Status Epilepticus. *Neurocrit Care.* 2023 Nov 3. doi: 10.1007/s12028-023-01877-0. Epub ahead of print.
14. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia.* 2018;59(4):739-744. doi: 10.1111/epi.14016.
15. Hocker S. Systemic complications of status epilepticus – An update. *Epilepsy Behav.* 2015;49:83-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.024.
16. Höfler J, Rohrer A, Kalss G, et al. (S)-Ketamine in Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus: A Retrospective Study. *CNS Drugs.* 2016;30(9):869-76. doi: 10.1007/s40263-016-0371-2.
17. Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs.* 2018;78(3):307-326. doi: 10.1007/s40265-017-0859-1.
18. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol.* 2008;7:696-703. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70141-8.
19. Katz JB, Owusu K, Nussbaum I, et al. Pearls and Pitfalls of Introducing Ketogenic Diet in Adult Status Epilepticus: A Practical Guide for the Intensivist. *J Clin Med.* 2021;10(4):881. doi: 10.3390/jcm10040881.
20. Katzell L, Beydler EM, Holbert R, et al. Electroconvulsive therapy use for refractory status epilepticus in an implantable vagus nerve stimulation patient: A case report. *Front Psychiatry.* 2023;14:1126956. doi: 10.3389/fpsy.2023.1126956.
21. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol.* 2019;85(3):421-432. doi: 10.1002/ana.25416.
22. Kofke WA, Young RS, Davis P, et al. Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology.* 1989;71:653-659. doi: 10.1097/0000542-198911000-00005.
23. Kohrman M, Huttner HB, Gotthardt D, et al. CSF-air-exchange for pharmacorefractory status epilepticus. *J Neurol.* 2006;253:1100-1101. doi: 10.1007/s00415-006-0181-4.
24. Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, et al. Refractory status epilepticus: electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy. *Seizure.* 2012;21(9):661-4. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.010.
25. Legriel S. Hypothermia as a treatment in status epilepticus: A narrative review. *Epilepsy Behav.* 2019;101(Pt B):106298. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.051.
26. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, et al. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Critic Care Med.* 2015;43(5):1003-1009. doi: 10.1097/CCM.0000000000000881.
27. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol.* 2002;59(2):205-10. doi: 10.1001/archneur.59.2.205.
28. McGinity M, Andrade N, Karkar K, et al. Functional hemispherectomy for refractory status epilepticus in 2 adults. *World Neurosurg.* 2016;93:e411-486. doi: 10.1016/j.wneu.2016.06.086.
29. McHugh P. Acute choreoathetoid reaction to propofol. *Anaesthesia.* 1991;46: 425. doi: 10.1111/j.1365-2044.1991.tb09583.x.
30. Mulhofer WG, Layfield S, Lowenstein D, et al. Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2019;60(3):921-934. doi: 10.1111/epi.14706.
31. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol.* 2004;61(8):1254-1259. doi: 10.1001/archneur.61.8.1254.
32. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia.* 2010;51(2):251-256. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02323.x.
33. Oderiz CC, Aberastury M, Besocke AG, et al. Surgical treatment of focal symptomatic refractory status epilepticus with and without invasive EEG. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2015;4:96-98. doi: 10.1016/j.ebcr.2015.08.005.
34. Reznik ME, Berger K, Claassen J. Comparison of intravenous anesthetic agents for the treatment of refractory status epilepticus. *J Clin Med.* 2016;5(5):pii:E54. doi:10.3390/jcm5050054.
35. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):922-930. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70187-9.
36. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, et al. Propofol treatment of refractory status epilepticus: A study of 31 episodes. *Epilepsia.* 2004;45(7):757-63. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.01904.x.
37. Rubin DB, Angelini B, Shoukat M, et al. Electrographic predictors of successful weaning from anaesthetics in refractory status epilepticus. *Brain.* 2020;143(4):1143-1157. doi: 10.1093/brain/awaa069.
38. Sabharwal V, Ramsay E, Martinez R, et al. Propofol-ketamine combination therapy for effective control of super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015;52(Pt A):264-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.07.040.
39. Sanchez Fernandez I, Abend NS, Agadi S, et al. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: A multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure.* 2014;23(2):87-97. doi: 10.1016/j.seizure.2013.10.004.
40. San-Juan D, Dávila-Rodríguez DO, Jiménez CR, et al. Neuromodulation techniques for status epilepticus: A review. *Brain Stimul.* 2019;12(4):835-844. doi: 10.1016/j.brs.2019.04.005.
41. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain.* 2011;134(Pt 10):2802-18. doi: 10.1093/brain/awr215.
42. Singh RK, Singh R, Stewart A, et al. Intravenous ganaxolone in pediatric super-refractory status epilepticus: a single hospital experience. *Epilepsy Behav Rep.* 2022;20:100567. doi: 10.1016/j.ebr.2022.100567.
43. Singhi S, Murthy A, Singhi P, et al. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol.* 2002;17:106-10. doi: 10.1177/088307380201700203.
44. Singla L, Shah M, Moore-Hill D, et al. Electroconvulsive therapy for super refractory status epilepticus in pregnancy: case report and review of literature. *Int J Neurosci.* 2023;133(10):1109-1119. doi: 10.1080/00207454.2022.2050371.
45. Sobstyl M, Stapińska-Syniec A, Rylski M. Deep brain stimulation for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure.* 2020 Oct;81:58-62. doi: 10.1016/j.seizure.2020.07.022.
46. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology.* 2014;82(8):656-664. doi: 10.1212/WNL.0000000000000009.
47. Trinka E, Brigo F. Neurostimulation in the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2019;101(Pt B):106551. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106551.
48. Trinka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-Refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis).* 2022 1;28(2):559-602. doi: 10.1212/CON.0000000000001103.
49. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure.* 2019 May;68:62-71. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.012.
50. Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, et al. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr.* 2020;20(5):245-264. doi: 10.1177/1535759720928269.
51. Woodward MR, Doddi S, Marano C, et al. Evaluating salvage electroconvulsive therapy for the treatment of prolonged super refractory status epilepticus: A case series. *Epilepsy Behav.* 2023;144:109286. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109286.
52. Yeoman P, Hutchinson A, Byrne A, et al. Etomidate infusions for the control of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med.* 1989;15(4):255-259. doi: 10.1007/BF00271062.
53. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, et al. VNS for refractory status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2015;112:100-13. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.02.014.

Objednejte si
ZDARMA náš
diagnostický set.



NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00 Praha 6
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-2.0-10/2023.

sanofi

Nově vzniklý refrakterní status epilepticus

MUDr. Michaela Nová, doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA

Centrum pro epilepsie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Nově vzniklý refrakterní status epilepticus (new-onset refractory status epilepticus, NORSE) je vzácně se vyskytující závažný klinický syndrom s možnými fatálními důsledky, jehož etiologie často zůstává neobjasněna. NORSE je ve své podstatě popisný termín, který se vztahuje ke klinickému obrazu a absenci anamnézy epilepsie, nikoliv ke konkrétní etiologii stavu. Přestože stejně jako u jakéhokoliv jiného epileptického stavu (SE) je naší prioritou zvládnutí záchvatové aktivity, pátrání po vyvolávající příčině má velký význam pro správné vedení terapie a pro prognostifikaci pacienta. V tomto článku přinášíme z literatury vyplývající doporučené diagnostické a terapeutické postupy v závislosti na předpokládané/potvrzené etiologii NORSE.

Klíčová slova: nově vzniklý refrakterní status epilepticus, kryptogenní NORSE, autoimunitní encefalitida, kortikosteroidy, imunoterapie, ketogenní dieta.

New-onset refractory status epilepticus

New-onset refractory status epilepticus (NORSE) is a rare severe condition with possible fatal consequences. Etiology of the syndrome often remains unclear. The term NORSE describes the clinical condition according to patient's symptoms and history but has no connection with a specific etiology. Achievement of the control of seizures is our main priority in management of every status epilepticus (SE), however finding the etiology of SE has both therapeutic and prognostic implications. Aim of this article is to suggest diagnostic and therapeutic processes based on the considered/confirmed underlying cause of NORSE.

Key words: new-onset refractory status epilepticus, cryptogenic NORSE, autoimmune encephalitis, corticosteroids, immunotherapy, ketogenic diet.

Úvod

Termín NORSE byl poprvé použit Wilder-Smithem v jeho práci z roku 2005, kdy popsal výskyt superrefrakterního epileptického stavu (SRSE) u pacientů bez předchozí anamnézy epilepsie či jiné prokazatelné příčiny záchvatů. V současné době je pod pojmem NORSE chápán refrakterní status epilepticus (RSE), který vznikl de novo bez předchozí známé diagnózy epilepsie a v době jeho rozvoje není identifikovatelná akutní či aktivní strukturální, toxická nebo metabolická příčina (Wickstrom et al., 2022). V naprosté většině případů u NORSE dochází k přechodu RSE do SRSE; není to však podmínkou diagnózy. Přibližně u 80 % pacientů s epileptickým

stavem (SE) se podaří běžně rozšířenými a dostupnými diagnostickými metodami (podrobná anamnéza, základní laboratorní vyšetření krve a mozkomíšního moku, zobrazovací vyšetření mozku) rychle příčinu SE odhalit. O rychle detekovatelných příčinách SE, jako je noncompliance při užívání protizáchvatové léčby (ASM) či změna ASM, intoxikace, infekce centrální nervové soustavy (CNS), strukturální patologie CNS, metabolický rozvrat či odnětí alkoholu u závislé osoby (Hirsch et Gaspard, 2013), bylo pojednáno v předchozích článcích. Ve zbylých 20 % případů SE se nepodaří etiologii základním diagnostickým algoritmem odhalit (Gaspard et al., 2018), pak mluvíme o klinické diagnóze NORSE.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):198-202

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.026>

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2024

MUDr. Michaela Nová

michaela.nova@homolka.cz

V managementu zvládnání SE má přednost co nejrychlejší potlačení záchvatové aktivity, abychom předešli nezvratnému poškození mozku; přesto je podrobnější pátrání po konkrétní etiologii SE zásadní pro správnou kauzální léčbu a pro stanovení prognózy pacienta. Ač výše uvedená definice NORSE předpokládá, že kauzální příčina není známa, není to tak ve všech případech. O NORSE mluvíme i v situacích, kdy za vznikem RSE stojí autoimunitní či infekční (mimo infekcí herpes simplex virus, HSV1 a HSV2) encefalitida. Specializované diagnostické metody vedoucí k odhalení těchto příčin jsou však časově náročné, výsledky je zpravidla možno obdržet v časovém okně až do 72 hodin, proto i tyto „*ex-post*“ etiologicky objasněné RSE spadají do kategorie NORSE (Hirsch et al., 2018).

V ostatních případech, kdy zůstává etiologie NORSE neobjasněná, hovoříme o kryptogenním NORSE. V dospělé populaci se jedná přibližně o polovinu všech případů (Sculier et Gaspard, 2018). Kryptogenní NORSE je charakteristický závažnějším průběhem – jeho zvládnutí trvá déle, záchvaty jsou více refrakterní na léčbu. Pacienti s kryptogenním NORSE mají též větší riziko rozvoje následného postižení kognice (Wickstrom et al., 2022).

Specifickou podkategorií NORSE je epileptický syndrom asociovaný s febrilním onemocněním (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) vyskytující se dominantně v pediatrické populaci. FIRES je asociován s anamnézou febrilního onemocnění, které se vyskytuje v časovém rozmezí dva týdny až 24 hodin před vznikem SE. Přítomnost horečky v okamžiku rozvoje SE není podmínkou, ač je u NORSE obecně přítomna u třetiny pacientů (Wickstrom et al., 2022; Körtvelyessy et al., 2012). FIRES bude podrobněji zmíněn v příštím sdělení.

Jiným syndromem specifickým pro dětskou populaci (s vrcholem výskytu do 4 let věku) je syndrom zahrnující hemikonvulzi, hemiplegii a epilepsii (idiopathic hemiconvulsion hemiplegia and epilepsy syndrome, IHHE). Stejně jako FIRES se vyskytuje velmi vzácně a v souvislosti s febrilním onemocněním. Klinicky se IHHE manifestuje unilaterálním konvulzivním SE (zpravidla trvajícím v řádu hodin), na něž navazuje trvalá či přechodná ipsilaterální hemiplegie v trvání alespoň jed-

noho týdne (Nabbout, 2013; Nabbout et al., 2011). Korelátém na zobrazovacích vyšetřeních je hemisferální atrofie kontralaterálně klinickým projevům. Podrobnější popis této klinické jednotky přesahuje rozsah tohoto sdělení.

Epidemiologie

NORSE a FIRES vznikají zpravidla u dosud zdravých mladých dospělých a dětí školního věku, další vrchol výskytu je pak u dospělých osob nad 60 let věku (Sculier et Gaspard, 2018). Zatímco v pediatrické populaci převažuje postižení chlapců oproti dívkám, u dospělé populace je naopak výskyt NORSE častější u žen (Gaspard et al., 2015; Kramer et al., 2011). Incidence není známa, ale odhaduje se, že NORSE představuje až 20 % všech případů RSE (Gaspard, 2018).

U pacientů s již známým chronickým autoimunitním onemocněním je v případě výskytu NORSE větší pravděpodobnost závažné příčiny SE (v souvislosti s chronickou imunosupresivní léčbou a z toho plynoucí vyšší náchylností k infekčním onemocněním). U pacientů s malignitou je obdobně pravděpodobnějším podkladem vzniku NORSE paraneoplastická encefalitida (Wickstrom et al., 2022).

Patofyziologie

Kryptogenní NORSE a FIRES na první pohled svým klinickým průběhem mohou připomínat některé jiné dobře popsané epileptické syndromy spojené s horečkami (jako např. syndrom Dravetové) či s vrozenými poruchami metabolismu, kde se horečka nebo infekce uplatňují jako vyvolávající faktor záchvatů (např. mitochondriální poruchy). Patofyziologické mechanismy s nimi však nesdílí. Na rozdíl od těchto klinických jednotek dochází u NORSE a FIRES k rozvoji záchvatů s latencí po proběhlém horečnatém onemocnění, tedy v období po odeznění nejvyšších metabolických nároků na organismus (Gaspard et al., 2018).

Patofyziologie NORSE dosud není zcela objasněna, svou roli hrají závažné změny a narušená hematoencefalická bariéra, což vede ke vzniku refrakterních epileptických záchvatů (Wickstrom et al., 2022; van Baalen et al., 2016). Některé studie prokázaly intrathekální nadprodukcii

prozánětlivých cytokinů a chemokinů, které mají prokonvulzivní vlastnosti (Sakuma et al., 2015). K akumulaci těchto molekul dochází v důsledku aktivace T lymfocytů a gliových buněk; tato aktivace může trvat až několik dní, čímž lze vysvětlit časový odstup rozvoje RSE od febrilní epizody (Gaspard et al., 2018). Je však potřeba mít na paměti, že není jasno, zda zjištěné zánětlivé změny CNS jsou příčinou nebo již důsledkem RSE.

Klinický obraz

V rozmezí 14 dnů až 24 hodin před rozvojem samotného NORSE se objevuje prodromální stadium, které je charakterizováno nespecifickými pocity mírného nachlazení, nezávažných gastrointestinálních příznaků či mírnou respirační infekcí. Může, ale nemusí být přítomna horečka (s výjimkou FIRES, u něhož je z definice horečka přítomna vždy). Po prodromálním stadiu následuje asymptomatická fáze, na niž navazuje rozvoj epileptických záchvatů, jejichž frekvence během hodin či dní narůstá až do finálního obrazu RSE/SRSE. Nejčastějším typem záchvatů jsou fokální záchvaty s přechodem do bilaterálních tonicko-klonických záchvatů (van Baalen et al., 2017; Kramer et al., 2011).

Po zvládnutí záchvatů přechází onemocnění do subakutní fáze, která je charakterizována rozvojem farmakorezistentní epilepsie s častými kumulacemi záchvatů; stejně tak častý je i přetrvávající kognitivní deficit (van Baalen et al., 2017). Často je nutná dlouhodobá léčba vícekombinací ASM, přičemž nejsou důkazy o preferenci některých z nich.

Diagnostika

Stanovení diagnózy NORSE/FIRES je na základě klinického obrazu a anamnestických údajů. V anamnéze je třeba se zaměřit na předchozí imunosupresi, užívání léků, cestovatelskou anamnézu, kontakt se zvířaty, úzus drog, možnost vystavení dalším toxickým látkám (Trinka et Leitingner, 2022). V dalším diagnostickém postupu pátráme po možných příčinách, protože to má vliv na rozhodování o způsobu léčby. Péče o pacienty s NORSE a jejich diagnostika by měla být v rukou neurointenzivistů a epileptologů (Wickstrom et al., 2022).

Základním předpokladem je **kontinuální EEG monitorace** (cEEG). Na EEG jsou přítom-

ny epileptiformní výboje, ať již sporadické, nebo periodické, které mohou být lateralizované, bilaterální nezávislé, multifokální nebo i generalizované (Sculier et Gaspard, 2018). cEEG provádíme bez ohledu na to, zda má pacient klinicky manifestní konvulzivní projevy (Trinka et Leitinger, 2022). Zároveň je cEEG nepostradatelné při léčbě celkovými anestetiky k monitoraci terapeutického kómatu a vzorce *burst-suppression*.

Magnetická rezonance (MRI) mozku včetně podání kontrastu a MR angiografie a venografie by měla být provedena během prvních 48 hodin (Wickstrom et al., 2022), dle některých doporučení dokonce během prvních 24 hodin (Trinka et Leitinger, 2022) od vzniku NORSE. Přibližně u 70 % případů nacházíme na MRI T2/FLAIR hypersignální změny v limbických a/nebo neokortikálních oblastech, často oboustranně (Gaspard et al., 2015). Popsány byly i změny v bazálních gangliích (Mikaeloff et al., 2006) a periinsulárně (Caraballo et al., 2013). MRI mozku můžeme s časovým odstupem zopakovat s cílem monitorace progresu onemocnění (Wickstrom et al., 2022), asi u třetiny pacientů dochází k difúzní atrofii (Caraballo et al., 2013). Dvě práce Melletih et al. z roku 2015 a 2017 prokázaly změny v T2/FLAIR obraze claustra oboustranně, není však zřejmé, zda má tento nálezní patogenetickou souvislost s NORSE, nebo je jen důsledkem protrahované iktální aktivity.

V základním vyšetření **likvoru (CSF)** nacházíme u poloviny až dvou třetin případů NORSE mírnou pleocytózu (do 10 buněk v μl) a minimální zvýšení celkové bílkoviny. Tento nálezní je opět spíše důsledkem probíhající záchvatové aktivity než známkou zánětlivé či infekční příčiny NORSE (Sculier et Gaspard, 2018).

K vyloučení **infekční příčiny** NORSE je doporučeno (Trinka et Leitinger, 2022; Wickstrom et al., 2022):

- z krve vždy vyšetřit: krevní obraz, hemokulturu, sérologii lues, virus lidského imunodeficitu (HIV),
- ze séra a z likvoru vyšetřit: IgG a IgM proti *Chlamydia pneumoniae*, *Bartonella Henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Shigella* sp., *Chlamydia psittaci*,

- z CSF vyšetřit: počet buněk, biochemie (celková bílkovina, glykorhachie), kultura, polymerázová řetězová reakce (PCR) HSV1 a HSV2, varicella-zoster virus (VZV), virus Epstein-Barrové (EBV), HIV, lues, mykobakteria,
- u imunokompromitovaných pacientů dále doporučeno:
 - ze séra: IgG proti *Cryptococcus* sp., IgG a IgM proti *Histoplasma capsulatum*, IgG proti *Toxoplasma gondii*,
 - ze sputa: vyšetření na tuberkulózu,
 - ze séra a z CSF: IgG proti *Toxoplasma gondii*,
 - z CSF: eozinofily, PCR JC virus, cytomegalovirus, EBV, humánní herpetický virus 6, enteroviry, viry chřipky A a B, HIV, západonilská horečka, *Listeria* sp., zarděnky,
 - ze stolice: PCR adenoviry, enteroviry.

Při zvažované **autoimunitní/paraneoplastické** etiologii vyšetřujeme (Trinka et Leitinger, 2022; Wickstrom et al., 2022):

- ze séra a z CSF: panel paraneoplastických protilátek: proti *leucine-rich glioma inactivated protein 1* (LG1), proti *contactin-associated proteinlike 2* (CASPR2), proti *Ma2/Ta dipeptidyl-peptidase-like-protein 6*, proti glutamát dekarboxyláze 65 (GAD65), proti glutamátovému receptoru N-methyl-D-aspartátu (NMDA), proti glutamátovému receptoru, proti α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionátu (AMPA), proti receptoru kyseliny γ -aminomáselné A a B (GABA_A , GABA_B), proti glycinovému receptoru, proti Tr, amphiphysin, proti CV2/collapsin response mediator protein-5 (CRMP-5), proti neurexin-3 α , proti adenylát kináze, antineuronální nukleární protilátky anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri,
- ze séra: antinukleární protilátky (ANA), protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA), protilátky proti *double-stranded* DNA (anti-dsDNA), sedimentace erytrocytů, C reaktivní protein (CRP), elektroforéza bílkovin, imunofixace, revmatoidní faktor, angiotenzin-konvertující enzym, protilátky proti tkáňové transglutamináze, protilátky proti endomysiu, chladové a tepelné aglutininy, protilátky proti thyreoperoxidáze a thyreoglobulinu.

K vyloučení **neoplazie** je doporučeno provedení (Trinka et Leitinger, 2022; Wickstrom et al., 2022):

- výpočetní tomografie hrudníku, břicha, pánve,
- u mužů ultrazvukové vyšetření skrota a varlat, u žen ultrazvukové vyšetření ovarií,
- mamografie,
- cytologie CSF,
- průtokové cytometrie,
- MRI pánve,
- při vysokém klinickém podezření a negativních nálezech výše uvedených vyšetření: biopsie kostní dřevě, celotělový PET, vyšetření onkomarkerů z krve.

V případech kryptogenního NORSE existují silná doporučení pro opakování onkologického screeningu (včetně celotělového PET) s časovým odstupem.

Při podezření na **metabolickou příčinu** NORSE vyšetřujeme (Trinka et Leitinger, 2022):

- v séru: urea, kreatinin, laktátdehydrogenáza, jaterní testy, mineralogram, kalcium, magnesium, fosfáty, amonemie,
- screening porfyrií,
- zvážit vyšetření: hladiny vitamínu B₁₂, folátu, laktátu, pyruvátu, kreatinkinázy, troponinu,
- zvážit i vyšetřování směrem k mitochondriálními poruchám (vč. svalové biopsie a MR spektroskopie).

Při vylučování **toxické příčiny** NORSE je kladen důraz na (Trinka et Leitinger, 2022):

- benzodiazepiny, amfetaminy, kokain, fentanyl, ethylalkohol, extázi, těžké kovy, kanabinoidy.

Při zvažování **genetického podkladu** NORSE je doporučeno postup (Trinka et Leitinger, 2022; Wickstrom et al., 2022):

- konzultovat klinického genetika,
- vyloučit: myoklonickou epilepsii s potřhanými červenými vlákny (MERRF), syndrom mitochondriální encefalopatie, laktátové acidózy a „stroke-like“ epizod (MELAS),
- s NORSE/FIRES jsou spojeny mutace genů SCN1A, SCN2A, SCN10A, KCNT1, CACNA1A,
- zvážit vyšetření ceruloplazminu a sběr moči na vyšetření mědi.

V rámci sledování průběhu/progrese onemocnění má význam opakování MRI mozku a vyšetření cytokinů z CSF, které přináší informaci též o odpovědi na léčbu (Wickstrom et al., 2022).

Terapie

Terapeutické postupy u SE, RSE a SRSE byly obsahem předchozích sdělení. Jak již bylo uvedeno, neexistují *evidence-based* či konsenzuální strategie pro léčbu RSE ani SRSE. U NORSE je s ohledem na jeho vzácný výskyt situace ještě komplikovanější. V akutní fázi se léčebný postup nijak neliší od postupů dříve uvedených; doporučení pro užití **ASM** jsou stejná jako u epileptických záchvatů jiné etiologie. Existují doporučení pro užití preferenčně blokátorů sodíkových kanálů pro jejich potenciální imunomodulační účinek (Cabezudo-Garcia et al., 2018; Kessi et al., 2020). Do definitivního vyloučení herpetické encefalidity se doporučuje podávání adekvátní antivirové terapie (Trinka et Leitingner, 2022).

U více než 75 % pacientů se i přes adekvátní léčbu ASM nepodaří záchvatovou aktivitu zastavit a je nutno přistoupit ke kontinuálnímu podávání **celkových anestetik** (midazolam, propofol, pentobarbital, thiopental) s cílem navození vzorce *burst-suppression* na EEG. Pro NORSE je typické, že při pokusu o snížení/vysazení celkových anestetik dochází k rekurenci záchvatů. Zhruba u třetiny pacientů je nutno ke zvládnutí SE podávat kombinaci více anestetik (Sculier et Gaspard, 2018). Léčba celkovými anestetiky by neměla trvat déle než 24–48 hodin, delší léčba (a déle trávající vzorec *burst-suppression*) je spojena s horším outcome (Sutter et al., 2014). Zahájení imunoterapie je doporučováno do 48 hodin od počátku NORSE a panuje jednoznačná shoda na tom, že imunoterapie 1. linie (kortikosteroidy, intravenózní imunoglobuliny – IVIG, plazmaferéza) by měla být zahájena do 72 hodin. Opožděné zahá-

jení imunoterapie vede k horšímu outcome (Wickstrom et al., 2022).

Léčba **kortikosteroidy** (KS) by měla být zahájena v okamžiku, kdy je vyloučena infekční etiologie NORSE. Ač u kryptogenního NORSE jsou KS zpravidla neúčinné, jejich podání by nemělo být zdrženo čekáním na výsledky specifických protilátek (Iizuka et al., 2017). KS jsou prioritně podávány intravenózně v podobě methylprednisolonu v dávce 20–30 mg/kg/den podávané po dobu 3–5 dnů; dávkování vychází z obecných doporučení při podávání KS, neexistují dostatečná data specificky pro podávání u NORSE. Alternativně lze podávat dexamethason, který snadněji proniká hematoencefalickou bariérou.

Alternativou podání KS jsou v imunoterapii 1. linie **IVIG**. Jsou užívány jako doplněk ke KS; k podávání samotných IVIG přistupujeme v případě, kdy není zcela vyloučena infekční (zejm. bakteriální) etiologie NORSE a podání KS není doporučeno (Wickstrom et al., 2022). IVIG a KS mohou být podávány současně. Dávkování podobně jako u KS vychází z obecných principů podávání IVIG a doporučuje se 2 g/kg po 2–5 dnů.

V dostupných studiích nepanuje zcela shoda stran užití **plazmaferézy**. Někteří autoři poukazují na to, že plazmaferézou z krve odstraní i dříve podaná léčiva (např. ASM); zároveň s sebou plazmaferéza přináší vyšší riziko infekčních komplikací než podání IVIG (Eyre et al., 2019). Realizace plazmaferézy by každopádně neměla způsobit zpoždění postupu k dalším léčebným modalitám (ketogenní dieta, imunoterapie 2. linie).

Pokud je zvažováno léčebné užití **ketogenní diety** (KD), měla by tato být zahájena do 1 týdne od počátku NORSE. Jak již bylo zmíněno v předešlém sdělení, efekt KD lze očekávat nejdříve po několika dnech (Thakur et al., 2014). Při úspěšném užití KD je doporučeno v jejím užívání pokračovat i v postakutní fázi po dobu alespoň 3 měsíců.

U NORSE bez infekční příčiny při neúspěchu imunoterapie 1. linie zahajujeme **imunoterapii 2. linie** do 7 dnů. Imunoterapie 2. linie má šanci na úspěch i při opožděném podávání. Z dostupných látek je nejčastěji užíván rituximab (preferenčně u autoimunitní etiologie NORSE) a antagonist interleukinu-6 (IL-6) tocilizumab (preferenčně u kryptogenního NORSE). Specificky u FIRES se využívá anakinra (antagonista IL-1). V imunomodulační léčbě by se, v případě její účinnosti, mělo obdobně jako u KD pokračovat alespoň 3 měsíce a v případě zhoršení stavu po jejím vysazení je doporučeno se k předchozí léčbě vrátit (Wickstrom et al., 2022). V postakutní fázi byly s úspěchem podávány antagonisté IL-6 a IL-1 i v případě, že nebyly zkoušeny v akutní fázi onemocnění (Dilena et al., 2019).

U většiny pacientů po prodělaném NORSE je následná epilepsie multifokální, ale u těch, kde je jasný fokální začátek v temporálním laloku, lze zvážit vyšetřování směrem k resekcí **epileptochirurgii**; u multifokálních záchvatů zvažujeme implantaci vagového stimulatoru, zkušenosti nicméně vyplývají ze spíše ojedinělých kazuistik (Yamazoe et al., 2017; Luo et al., 2021).

Závěr

NORSE a FIRES jsou vzácně se vyskytujícími, o to však závažnějšími klinickými jednotkami. Přestože podrobná vyšetření mohou odhalit léčitelnou příčinu, u velké části pacientů zůstává etiologie neobjasněná. Léčba je svízelná, často neúspěšná a neexistují dostatečná *evidence-based* doporučení. Je žádoucí další studium patofyziologických mechanismů a prohlubování diagnostických a léčebných možností; významná je i péče o pacienty po prodělaném a úspěšně zvládnutém NORSE/FIRES, včetně opakování onkologického screeningu u kryptogenního NORSE.

LITERATURA

- Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2018;59:72-76. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.004.
- Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. 2013;22(7):553-9. doi: 10.1016/j.seizure.2013.04.005.
- Dilena R, Mauri E, Aronica E, et al. Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-

-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*. 2019;4(2):344-350. doi: 10.1002/epi4.12317.

- Eyre M, Hacoheh Y, Lamb K, et al. Utility and safety of plasma exchange in paediatric neuroimmune disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(5):540-546. doi: 10.1111/dmnc.14150.
- Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CEMRC). New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features,

and outcome. *Neurology*. 2015;85(18):1604-13. doi: 10.1212/WNL.0000000000001940.

- Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018;59(4):745-752. doi: 10.1111/epi.14022.
- Gaspard N. Unusual causes of status epilepticus. Status epilepticus. *Springer, Cham*. 2018:87-110. doi: 10.1007/978-3-319-58200-9_8.

HLAVNÍ TÉMA

NOVĚ VZNIKLY REFRAKTERNÍ STATUS EPILEPTICUS

8. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739-744. doi: 10.1111/epi.14016.
9. Hirsch LJ, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2013;19(3 (Epilepsy)):767-94. doi: 10.1212/01.CON.0000431395.16229.5a.
10. Iizuka T, Kanazawa N, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurology Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(6):e396. doi: 10.1212/NXI.0000000000000396.
11. Kessi M, Liu F, Zhan Y, et al. Efficacy of different treatment modalities for acute and chronic phases of the febrile infection-related epilepsy syndrome: A systematic review. *Seizure*. 2020;79:61-68. doi: 10.1016/j.seizure.2020.04.015.
12. Körtvelyessy P, Lerche H, Weber Y. FIRES and NORSE are distinct entities. *Epilepsia*. 2012;53(7):1276. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03517.x.
13. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956-65. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x.
14. Luo T, Wang Y, Lu G, et al. Vagus nerve stimulation for super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome: a pediatric case report and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2022 Jul;38(7):1401-1404. doi: 10.1007/s00381-021-05410-6.
15. Meletti S, Slonkova J, Mareckova I, et al. Claustrium damage and refractory status epilepticus following febrile illness. *Neurology*. 2015;85(14):1224-32. doi: 10.1212/WNL.0000000000001996.
16. Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, et al. New-Onset Refractory Status Epilepticus with Claustrium Damage: Definition of the Clinical and Neuroimaging Features. *Front Neurol*. 2017;8:111. doi: 10.3389/fneur.2017.00111.
17. Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res*. 2006;69(1):67-79. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2006.01.002.
18. Nababout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):99-108. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70214-3.
19. Nababout R. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl. 6):54-6. doi: 10.1111/epi.12278.
20. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):820-2. doi: 10.1136/jnnp-2014-309388.
21. Sato Y, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus. *Brain Dev*. 2016;38(8):772-6. doi: 10.1016/j.braindev.2016.02.006.
22. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019;68:72-78. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.018.
23. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014;82(8):656-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000000009.
24. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014;82(8):665-70. doi: 10.1212/WNL.0000000000000151.
25. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
26. Trinka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022;28(2):559-602. doi: 10.1212/CON.0000000000001103.
27. van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017;48(1):5-18. doi: 10.1055/s-0036-1597271.
28. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, et al; International NORSE Consensus Group. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Statements and Supporting Evidence. *Epilepsia*. 2022;63(11):2840-64. doi: 10.1111/epi.17397.
29. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singap*. 2005;34(7):417-20.
30. Yamazoe T, Okanishi T, Yamamoto A, et al. New-onset refractory status epilepticus treated with vagus nerve stimulation: A case report. *Seizure*. 2017;47:1-4. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.011.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2023

PŘEDNÁŠKY

- **Indukční léčba RS, včasné nasazení vysoce účinné terapie**
MUDr. Marta Vachová
- **Co se děje při imunorekonstituci – nové detailní poznatky**
MUDr. Veronika Tichá, Ph.D.
- **MR v prognóze a monitoraci aktivity u RS pacientů**
prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.
- **Kdy je čas na imunorekonstituční léčbu?** – MUDr. Marta Vachová
- **TOS – anatomie, klinika, diferenciální diagnostika** – MUDr. Tomáš Bauer
- **TOS – klinické vyšetření, EMG, konzervativní léčba**
MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA

ODBOBNÝ GARANT: MUDr. Marta Vachová

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Neurologickým oddělením
s RS centrem, Nemocnice Teplice, o. z. –
Krajská zdravotní, a. s., Teplice.

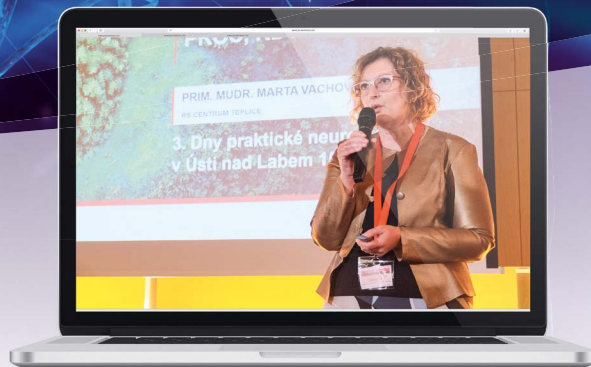
POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
prosinec 2023
až listopad 2024
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER

MERCK



Specifika status epilepticus u dětí

MUDr. Ondřej Horák¹, MUDr. Klára Brožová², MUDr. Martin Kudr, Ph.D.³

¹Centrum pro epilepsie Brno, člen ERN EpiCARE, Klinika dětské neurologie Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

²Oddělení dětské neurologie Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha

³Centrum pro epilepsie Motol, člen ERN EpiCARE, Klinika dětské neurologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Status epilepticus (SE) v dětském věku se oproti dospělým vyznačuje vyšší incidencí, odlišnými příčinami a nižším rizikem úmrtí. Většina případů SE u dětí se objevuje bez předchozí historie epileptických záchvatů. Etiologie SE u dětí se liší, přičemž febrilní SE je u této věkové skupiny nejčastější. Specifické pro dětský věk jsou SE u některých epileptických syndromů, například u syndromu Dravetové a syndromu Lennox-Gastautova. Léčba SE u dětí využívá podobné algoritmy jako u dospělých, ale s určitými specifiky, jako je např. použití vitamínu B₆ a preference midazolamu nebo thiopentalu před propofolem. Mortalita spojená se SE je u dětí nižší (0–16 %) a přímo závisí na typu SE a jeho příčině.

Klíčová slova: status epilepticus, febrilní status epilepticus, refrakterní status epilepticus, děti.

Specifics of status epilepticus in children

In comparison to adults, status epilepticus (SE) in childhood is characterized by a higher incidence, different causes, and a lower mortality. Most cases of SE in children occur without a prior history of epileptic seizures. The etiology of SE in children is distinct, with febrile SE being the most common in this age group. Specific to childhood are SE cases in certain epileptic syndromes, such as Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. The treatment of SE in children employs similar algorithms as in adults, but with certain specifics, such as the use of vitamin B₆ and a preference for midazolam or thiopental over propofol in younger patients. The mortality associated with SE in children is lower (0-16%) and directly depends on the type and the etiology of SE.

Key words: status epilepticus, febrile status epilepticus, refractory status epilepticus, childhood.

Incidence

Incidence status epilepticus (SE) u dětí obecně se udává v rozmezí 18–41/100 000 ročně, přičemž nejvyšší četnost připadá na novorozenecký a kojenecký věk. To je dáno vysokou mírou nezralosti mozkové tkáně, která je ke genezi epileptických záchvatů (a tedy i SE) nejvíce náchylná. Většina SE v dětském věku vzniká *de novo*, bez anamnézy předchozích záchvatů a více než polovina nově vzniklých SE probíhajících

pod obrazem refrakterního nebo super-refrakterního SE je nejasné příčiny – NORSE (New-Onset Refractory Status Epilepticus) (Husari et al., 2020). Na druhou stranu, k rozvoji SE dochází i u 10–25 % dětí s již diagnostikovanou epilepsií (Shorvon, 2001). U některých věkově vázaných epileptických syndromů jsou SE dokonce typickým projevem, ať již v počátku či pozdějším stadiu nemoci, a mají zde i své „syndrom-specifické“ charakteristiky.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):203-208

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.031>

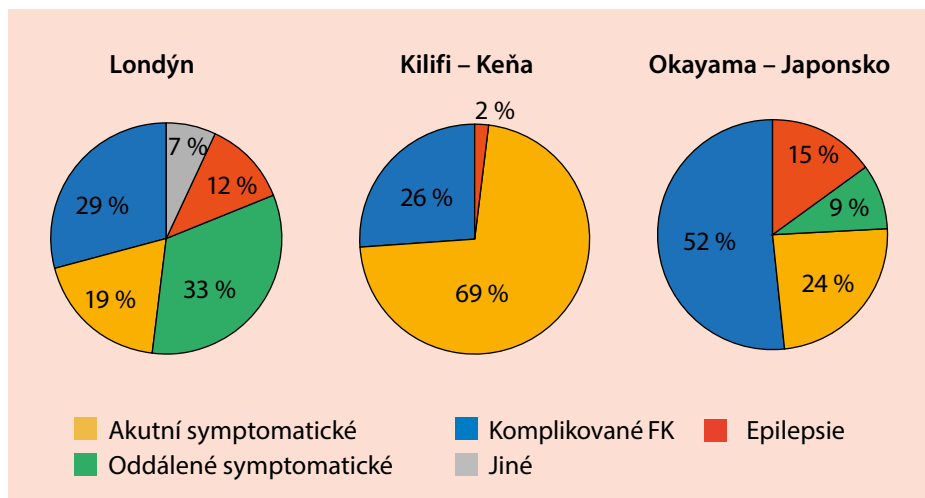
Článek přijat redakcí: 20. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 6. 5. 2024

MUDr. Ondřej Horák

horak.ondrej@fnbrno.cz

Graf 1. Geograficky podmíněné zastoupení etiologií dětských konvulzivních SE (převzato z: Scott RD. Adverse outcomes following convulsive status epilepticus in children: relationship with hippocampal injury. *Epilepsia* 2010)



Etiologie

Spektrum příčin je široké, geograficky rozdílné, do značné míry věkově závislé a především významně odlišné od dospělé populace. Specifikem je zejména **febrilní status epilepticus (fSE)**, který na rozdíl od dospělých představuje u dětí celosvětově nejčastější příčinu SE. Zatímco v rozvojových zemích převažují akutní symptomatické fSE na podkladě neuroinfekce (cerebrální malárie, meningoencefalitidy), v rozvinutých oblastech světa dominují proloupané febrilní záchvaty (Graf 1). Terminologicky jde o ekvivalent *délkou trvání podmíněných komplikovaných febrilních křečí (FK)*, tedy záchvatů trvajících > 15 min nebo opakujících se v horizontu 24 hodin. V souladu s platnou definicí SE a definováním časů t1 a t2 však považujeme tuto definici za obsolentní a z praktického hlediska preferujeme za komplikované FK považovat již záchvat přesahující 5 min (Trinka et al., 2015). Nicméně, v řadě epidemiologických studií (především realizovaných před rokem 2015) je za časové kritérium fSE považováno trvání záchvatu > 30 min. Febrilní SE v tomto užším slova smyslu pak představuje v průměru kolem 25 % všech SE u dětí (Seinfeld et al., 2014), přičemž u dětí do dvou let věku je jejich zastoupení ještě vyšší (Lambrechtsen et Buchhalter, 2008). FK (včetně fSE) se typicky manifestují mezi 6. měsícem a 6. rokem věku – dřívější či pozdější výskyt je častěji asociovan s některými epileptickými syndromy, především se

syndromem Dravetové a s GEFS+ (Genetic Epilepsy with Febrile Seizures plus). Do kategorie vzdálených či oddálených (angl. remote) symptomatických SE jsou řazeny děti s preexistující neprogresivní (především hypoxicko-ischemickou) encefalopatií, resp. dětskou mozkovou obrnou, psychomotorickou retardací, vrozenými malformacemi mozku, posthemorhagickým poškozením mozku, benigními tumory a v minoritě případů i s progresivními chorobami. V evropské populaci představuje tato skupina souhrnně cca 1/3 všech SE u dětí (Scott, 2010). Konečně nezanedbatelné procento (cca 15 %) tvoří SE v rámci diagnostikované epilepsie, resp. definovaných věkově vázaných epileptických syndromů (podrobně viz níže). V současné éře raketového rozvoje a již pevného postavení epileptogenetiky v diagnostice epilepsií a epileptických encefalopatií nelze opomenout ani SE u některých monogenických jednotek, u kterých včasné stanovení diagnózy může podstatně ovlivnit další terapeutický postup – typicky pyridoxin-dependentní epilepsie a Dravetové syndrom. Cévní mozkové příhody a neurodegenerativní choroby, tj. časté příčiny SE v dospělosti a zejména v séniu, jsou u dětství nepoměrně vzácnější.

Outcome a prognostické faktory

Mortalita SE je u dětí podstatně nižší než u dospělých a pohybuje se v rozmezí 0–16 %,

přičemž mortalita 0–2 % je udávána u proloupaných febrilních záchvatů a SE v rámci diagnostikované epilepsie a 13–16 % u akutních symptomatických SE (Raspall-Chaure et al., 2006). Podobná procenta, tj. 2 % versus 13 %, udává také práce autorů z Minnesoty – zde však jde o porovnání mortality u zvládnutého SE a refrakterního SE (Lambrechtsen et Buchhalter, 2008). Obdobně mortalitu 13 % v kohortě 40 dětí s NORSE uvádí také kolektiv autorů z Dallasu (Husari et al., 2020).

Celková prognóza dítěte v epileptickém stavu je nepochybně multifaktoriálně podmíněna, nejsilnějším prediktorem prognózy je však jednoznačně etiologie – lze bez nadsázky říci, že klinický outcome je primárně „funkcí etiologie“, a že jej tedy determinují spíše konsekvence mozkového poškození vyvolávající příčinou než charakteristiky vlastního záchvatu (Maytal et al., 1989).

Rozvoj následné epilepsie je dobře dokumentovaný ve více než 20 studiích a i v tomto aspektu riziko závisí dominantně na etiologii SE a délce jeho trvání. Riziko relapsu záchvatu po konvulzivním SE (CSE; Convulsive Status Epilepticus) je obdobné obecně známému riziku po prvním záchvatu a čítá 35–40 % (Eriksson et Koivikko, 1997; Maytal et al., 1989), po symptomatickém CSE však přesahuje 50% hranici (Raspall-Chaure et al, 2006). Recidiva CSE byla ve skotské studii z let 2011–2017 pozorována v 34 % (Mitchell et al, 2021). Rozvoj epilepsie, resp. farmakorezistentní epilepsie po NORSE je nezanedbatelně vyšší – cca 65 % (Husari et al., 2020). Dlouhodobě je diskutována souvislost mezi fSE a následným rozvojem mezeitemporální epilepsie na podkladě hipokampální sklerózy, ale ani v robustní prospektivní studii FEBSTAT nebyl přesvědčivý kauzální vztah prokázán. Nicméně u 22 z 226 dětí s fSE bylo v akutní fázi radiologicky verifikováno poškození hipokampu a u 10 z nich pak dokumentován vývoj do HS. Současně byl u signifikantního počtu pacientů po fSE detekován abnormální velikostní nepoměr pravého/levého hipokampu ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů po nekomplikovaných febrilních křečích (Lewis et al., 2014).

I riziko perzistujícího neurokognitivního deficitu jako přímé konsekvence SE je do-

minimálně podmíněno etiologií a až v druhé řadě délkou trvání SE. Studie udávají obecné riziko vzniku neurokognitivního deficitu u dětí 6–30 %. Epidemiologicky a metodicky jsou však tyto práce nejednotné, tedy obtížně srovnatelné, a jejich výstupy proto nelze paušalizovat. Obecně velmi nízké riziko mají děti po fSE a SE v rámci epileptických syndromů se spontánní remisí, vyšší riziko pacienti po akutním a oddáleném symptomatickém SE a nejvyšší po NORSE (Jafarpoul et al., 2018). Např. v prospektivní studii dětí po fSE bylo riziko vzniku neurokognitivního deficitu po 1 roce sledování minimální (Weiss et al., 2016), naopak v kohortách pacientů po NORSE se blíží k 60 % (Jafarpoul et al., 2018; Husari et al., 2020).

Specifika u vybraných epileptických syndromů

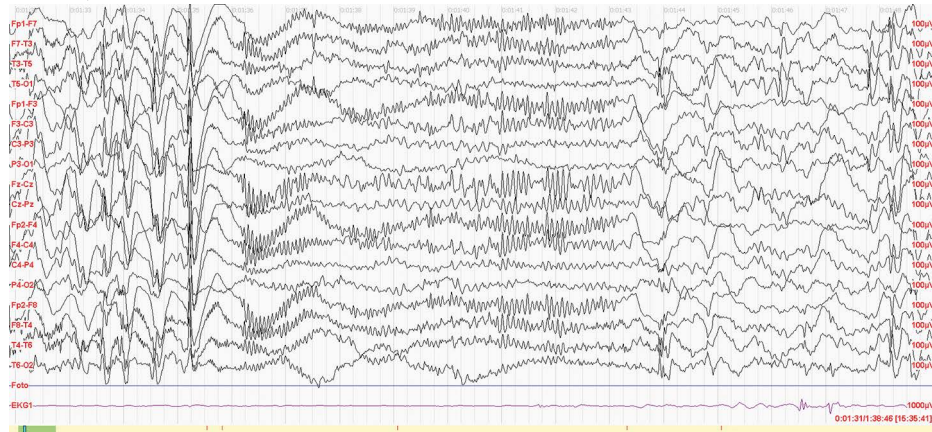
Dravetové syndrom

Febrilní SE charakteru nejčastěji stranově alternujících hemiklonických záchvatů, nezářídka provokovaných febriliemi, vakcinací nebo vysokou teplotou okolního ovzduší či vody (např. teplá koupel), jsou typickým (či přímo mandatorním) prvním příznakem syndromu v kojeneckém věku (obvykle 3–9 měsíců věku). Opakované, stranově měnlivé, lateralizované a prolongované febrilní záchvaty v prvním roce života u jinak zdravého dítěte, s adekvátním psychomotorickým vývojem, bez nálezu na MRI mozku a bez prokázané neuroinfekce proto musí budít podezření primárně právě na Dravetové syndrom! Febrilní SE se objevují častěji do 5 let věku, v dospělosti jsou výjimečné. Charakteristické nekonvulzivní SE (*angl.* „*obtundation status*“) či myoklonické SE nejsou pro tento syndrom mandatorní, mohou se však vyskytnout u části pacientů, nejčastěji mezi 1,5.–5. rokem života.

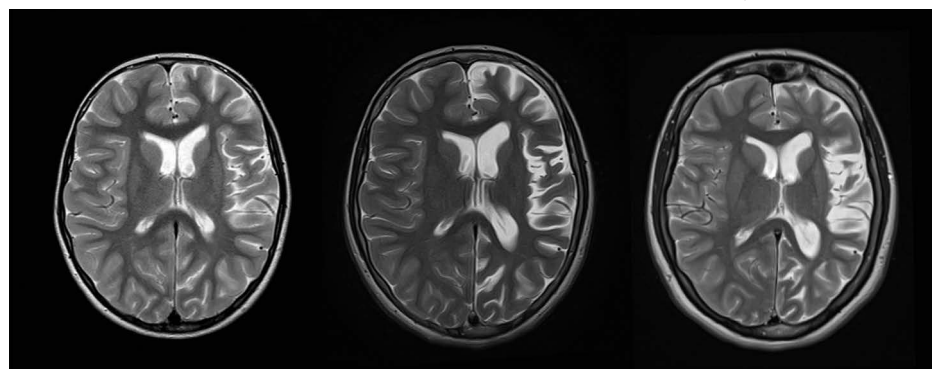
Fokální epilepsie s autonomními záchvaty a spontánní remisí (SeLEAS; Self-limited Epilepsy with Autonomic Seizures, dříve Panayiotopoulos type)

Syndrom je nejčastější příčinou afebrilního nekonvulzivního SE (NCSE) u dětí (Okanishi et al., 2008). Záchvaty začínají v 70 % případů mezi 3. a 6. rokem života a obvykle nejsou frekvent-

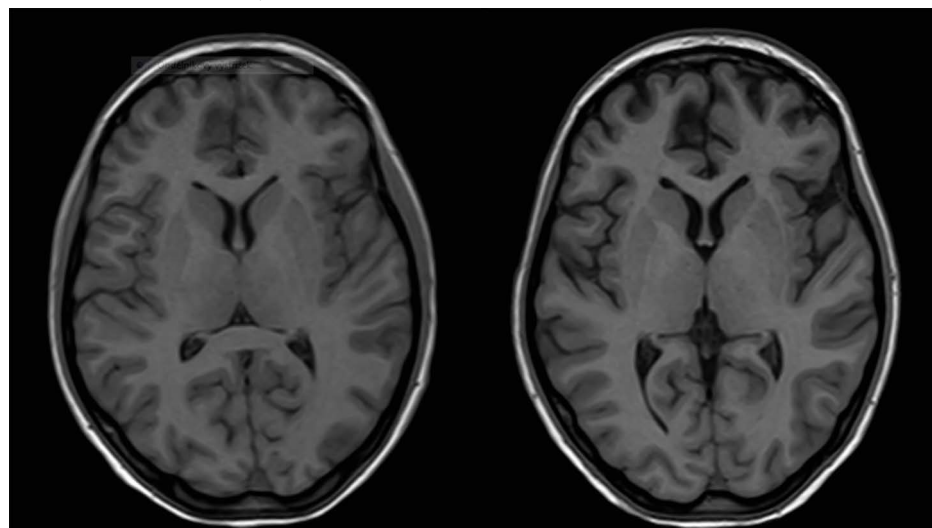
Obr. 1. Bilaterálně synchronní rytmická aktivita 10–14 Hz – typický EEG korelát tonického záchvatu u pacientky s LGS. Záchvat v rámci tonického SE; longitudinální zapojení



Obr. 2. Typická progresse levostranného hemisferálního postižení u dívky s Rasmussenovou encefalitidou – manifestace v 7 letech věku, fokální pravostranné klonické záchvaty a následně EPC, diskretní až nezřetelná pravostranná hemiparéza. Nález na MR mozku v 7, 11 a 17 letech, T2 vážené obrazy, axiální rovina



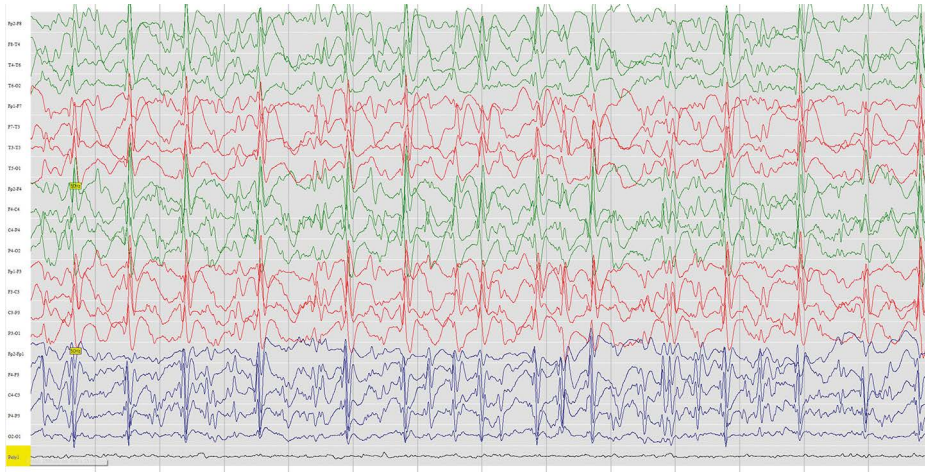
Obr. 3. Vstupní a kontrolní MR u dívky s FRES – rozvoj difúzní mozkové atrofie po 3 týdnech trvání SRSE. MR mozku, T1 vážené obrazy, axiální rovina



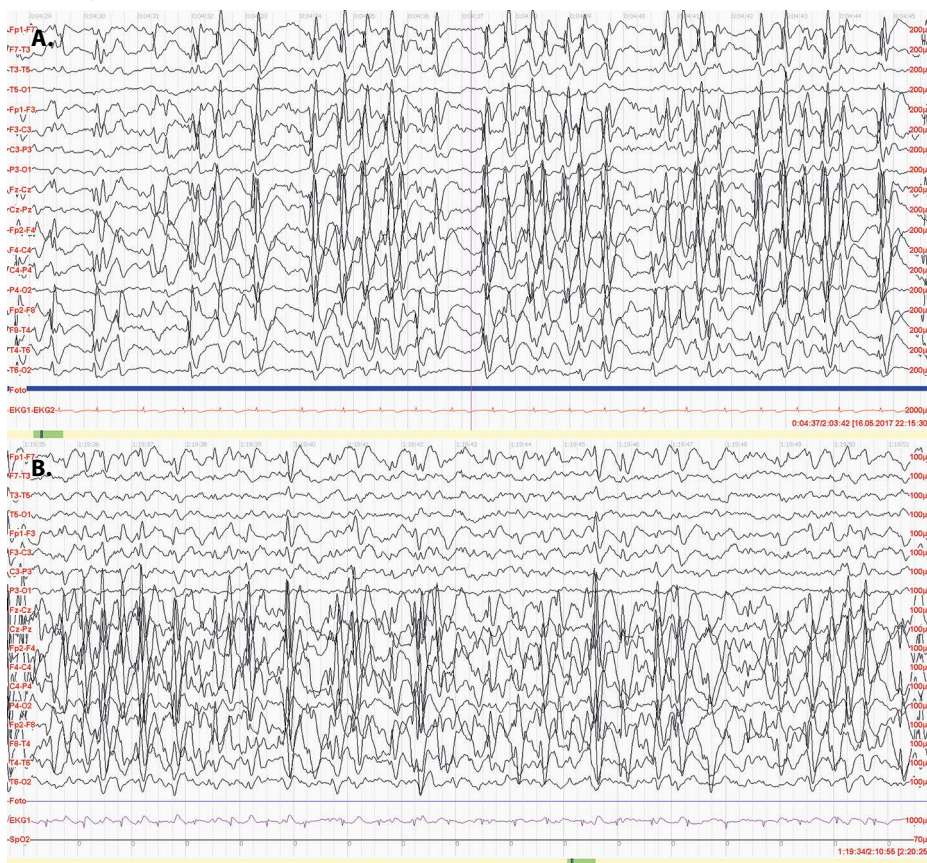
ní – 25 % dětí prodělá pouze izolovaný záchvat, u většiny dětí je pak celkový počet záchvatů < 5 (Specchio et al., 2022). Typicky jsou ale protrahované a nezářídka přecházejí v NCSE. V iniciální fázi záchvatu dominují autonomní příznaky (odtud pojmenování syndromu) – nejčastěji zvracení (v 75 %), dávení, bledost či zrudnutí, nevolnost a apatie, méně často pak mydriáza, piloerекce a kardiorespirační změny.

Postupně navazují mnohdy nenápadné a/ nebo krátce trvající příznaky verzivní a fokální klonické. Následná perzistující porucha vědomí je již projevem NCSE. Záchvaty jsou majoritně vázané na spánek, někdy bývají mylně považovány za migrenózní ataky či projevy akutní gastroenteritidy. I přes dramatický průběh záchvatů je celková prognóza SeLEAS příznivá.

Obr. 4. ESES. 4letý chlapec s perinatálním krvácením do pravého thalamu. Longitudinální zapojení



Obr. 5. EEG nálezy před a po inkompletní přední kalosotomii. Dívka s rozsáhlou fokální kortikální dysplazií a výraznou sekundární bilaterální synchronií epileptiformní abnormality z pravostranného frontálního fokusu, ve spánku naplňující kritéria ESES. Klinicky pozvolná kognitivní deteriorace a v bdělosti záchvaty spojené s pády při bilaterálně synchronních výbojích. Po výkonu zlepšení psychologického profilu, bez referovaných záchvatů či pádů. Longitudinální zapojení (CAVE změna zesílení EEG signálu)



Epilepsie s myoklonicko-atonickými záchvaty (EMAtS; Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures, dříve Dooseho syndrom)

SE u EMAtS bývá označován jako nekonvulzivní, obvykle však mívá i více či méně diskretní motorické projevy – klasifikačně je proto obtížně zařaditelný, nicméně právě toto lze považovat za určité specifikum

EMAtS. Manifestuje se jako hodiny (až dny) trvající porucha vědomí kolísavé intenzity (od minimálního zpomalení psychomotorického tempa či řečové fluence až po úplnou areaktivitu – tj. terminologicky nejbližší k atypickým absencím) s občasnými eratickými myoklony (predominantně v obličejích a na horních končetinách) a bryskními atoniemi (poklesy hlavy; angl. „head-nodding“). Elektrografickým korelátem

bývají difuzní vysokovoltážní theta-delta vzorce s dílčími rytmizacemi a přechody do rytmických abortivních SW komplexů (korelát atypických absencí) s interpozicí pseudofokálních i generalizovaných hrotů (korelát myoklonií) a krátkých difuzních atenuací (korelát atonických fenoménů). Výskyt těchto SE předznamenává závažnější prognózu.

Lennox-Gastautův syndrom (LGS)

50–75 % pacientů s LGS prodělá v průběhu života jednu či více epizod NCSE, tj. SE atypických absencí (Specchio et al., 2022). Klinická manifestace může být zcela diskretní, na terénu mentálního deficitu (> 90 % pacientů s LGS) téměř nerozpoznatelná, a to dokonce ani se znalostí EEG nálezu, kde zejména v ospalosti nezdávka dominují četné pomalé SW komplexy o frekvenci < 2,5 Hz v dlouhých kvazirytmických epizodách, které mohou být jak iktálním, tak interiktálním vzorcem. Druhým, pro tento syndrom specifickým, SE je status tonický. Probíhá jako nakupení pro syndrom typických 3 vteřiny až 2 minuty trvajících tonických záchvatů s predominantním postižením axiálních a pletencových svalů a EEG korelátem bilaterální rytmické aktivity o frekvenci > 10 Hz (Obr. 1).

Epilepsia partialis continua (EPC)

EPC je zvláštním typem fokálního SE, poprvé popsán v roce 1894 psychiatrem Koževnikovem. Charakterizují ji repetitivní fokální záchvaty bez poruchy vědomí, které mohou trvat hodiny, dny nebo dokonce roky. Semiologicky jde především o motorické záchvaty – klony či myoklony s predominantní facio-brachiální distribucí, méně často pak záchvaty somatosenzorické (tzv. aura continua), případně charakteru motoricko-somatosenzorického kontinua. Častá je postiktální zmatenost a iktální-interiktální-postiktální paréza. Léčba konvenčními protizáchvatovými léky nebývá úspěšná. Mezi nejčastější příčiny EPC patří strukturální poškození mozku, kortikální dysplazie, vrozené metabolické poruchy (např. Alpersův syndrom), encefalitidy a autoimunitní procesy – mezi nimi zejména pro dětský věk typická Rasmussenova encefalitida (Obr. 2)

Obr. 6. Generalizované PSW/SW komplexy – korelát myklonického SE u adolescentní dívky s juvenilní myklonickou epilepsií. Aplikace benzodiazepinů v průběhu myklonického SE nevedla k jeho ukončení a následně přešel do krátkého generalizovaného tonicko-klonického záchvatu. Longitudinální zapojení



Tab. 1. SE u vybraných epileptických syndromů podle věku (modifikováno dle: Trinka et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus, Epilepsia. 2015)

SE u vybraných epileptických syndromů podle věku
SE vyskytující se u epilepsií s časným počátkem (novorozenecké až batolecí období)
Tonický SE u časných infantilních vývojových a epileptických encefalopatií (Ohtahara syndrom)
SE epileptických spasmů u infantilní epilepsie s epileptickými spazmy (dříve Westův syndrom)
Myklonický SE u syndromu Dravetové
Febrilní SE
SE vyskytující se hlavně v dětství a dospívání
Autonomní SE u „self-limited epilepsies with autonomic seizures“ (SeLEAS; dřívější označení časná benigní okcipitální epilepsie nebo Panayiotopoulosův syndrom)
Non-konvulzivní SE (NCSE) u specifických epileptických syndromů a etiologických jednotek (např. ring chromozom 20 a jiné chromozomální aberace, Angelmanův syndrom, epilepsie s myklonicko-atonickými záchvaty, jiné dětské myklonické encefalopatie)
Tonický SE a SE atypických absencí u Lennox-Gastautova syndromu (LGS)
Myklonický status u progresivní myklonické epilepsie
Elektrický SE ve spánku (tzv. ESES) u vývojových a/nebo epileptických encefalopatií s aktivací SW výbojů ve spánku (DEE/EE-SWAS)
Afatický SE u Landau-Kleffnerova syndromu
SE vyskytující se hlavně v adolescenci a dospělosti
Myklonický SE u juvenilní myklonické epilepsie
Status absencí u juvenilní epilepsie s absencemi
Myklonický SE u Downova syndromu

(Khan et al., 2023; Mameniškienė et Wolf, 2017).

FIRES (Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome)

FIRES je potenciálně fatální epileptický syndrom, začínající progresivním nástupem frekventních, většinou fokálních záchvatů s rychlou evolucí do RSE (refrakterní SE) a následně SRSE (super-refrakterní SE). Je považován za podkategorii NORSE. Latence mezi infektem a SE je 1–14 dní. Postihuje převážně děti ve věku 3–15 let s mírnou dominancí u chlapců, obvykle bez předchozí anamnézy epilepsie. Nemoc má dvoufázový průběh – po iniciálním, obvykle týdny trvajícím a devastujícím SRSE, následuje

ve vysokém procentu případů rozvoj farmakorezistentní epilepsie s perzistujícím neurokognitivním deficitem. Radiologickým korelátem proběhlého FIRES bývá difúzní mozková atrofie, případně další abnormality (Obr. 3).

ESES (Electrical Status Epilepticus during Slow-wave Sleep)

ESES je věkově vázaný vzorec (maximum výskytu ve 4.–5. roku života), charakterizovaný kontinuálním či téměř kontinuálním výskytem difúzních (ev. hemisferálních) SW komplexů v hlubokém spánku (Obr. 4,5). Asociován je především s Landau-Kleffnerovým syndromem, syndromem s kontinuálními kom-

plexy hrot-vlna ve spánku (CSWS; Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike-and-wave in Sleep) a atypickou benigní parciální epilepsií, tzn. se syndromy nyní řazenými do jedné společné kategorie EE-SWAS (Epileptic Encephalopathy with Spike-wave Activation in Sleep). Může však být přechodným obrazem i u strukturálně podmíněných epilepsií (malformace kortikálního vývoje, destruktivní hemisferální léze, thalamická poškození). Je považován za vzorec „iktálně-interiktálního kontinua“, jehož klinickým korelátem je pozvolný rozvoj kognitivního deficitu a/nebo behaviorálních atypií, přičemž epileptické záchvaty mohou a nemusí být přítomny. Léčebně je favorizována vysokodávkovaná kortikoterapie (multicentrická studie RESCUE ESES; Van den Munckhof et al., 2000), v individuálních případech je na místě epileptochirurgické řešení (resekční, ev. diskonekční). Léčebná strategie, resp. razance léčby by měla reflektovat především klinický obraz, od výpočtu tzv. SW indexu se upouští (pozn. SW index = procento hlubokého NREM spánku s kontinuálním výskytem epileptiformní abnormality; za diagnostické kritérium ESES byl považován SW index > 85 %).

Juvenilní myklonická epilepsie

Konvulzivní (generalizované tonicko-klonické) a absence SE jsou popisovány zcela výjimečně. Relativně nejčastěji, ovšem také sporadicky, se můžeme setkat s myklonickým SE, a to zejména u adolescentů po spánkové deprivaci. Myklonický SE může přejít do generalizovaného tonicko-klonického záchvatu. EEG korelátem myklonického SE jsou pro syndrom typické generalizované PSW/SW komplexy (Obr. 6).

Specifika léčby u dětí

Léčba SE u dětí je založena na obdobných algoritmech jako u dospělých (bližší viz další kapitoly tohoto tématu). Určitým specifíkem je indikace intravenózní aplikace 80–100 mg vitamínu B₆ a využití intravenózního fenobarbitalu jako alternativní 2liniové terapie u dětí mladších 3 let věku. Za zmínku stojí také preference midazolamového, případně thiopentalového kómatu před propofolovým z důvodu bezpečnosti (především pro riziko závažného, resp. fatálního infúzního propofolového syndromu), jakož i dřívější indikace ketogenní diety v léčbě SRSE. Léčba ESES byla stručně zmíněna výše.

LITERATURA

- Eriksson KJ and Koivikko MJ. Status epilepticus in children: aetiology, treatment and outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(10):652-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07358.x.
- Husari KS, Labiner K, Huang R, et al. New-onset Refractory Status Epilepticus in Children: Etiologies, Treatments, and Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(1):59-66. doi: 10.1097/pcc.0000000000002108.
- Jafarpoul S, Hodgeman RM, De Marchi Capeletto C, et al. New-Onset Status Epilepticus in Pediatric Patients: Causes, Characteristics, and Outcomes. *Pediatr Neurol.* 2018;80:61-69. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.016.
- Khan Z, Arya K, Bollu PC. „Epilepsia Partialis Continua“ v StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023; 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532275/>.
- Lambrechtsen F, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children: A comparative analysis. *Epilepsia.* 2008;49(4):615-25. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01465.x.
- Lewis DW, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol.* 2014;75(2):178-85. doi: 10.1002/ana.24081.
- Mameniškienė R, Wolf P. Epilepsie partialis continua: a review. *Seizure.* 2017;44(1):74-80. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.010.
- Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, et al. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics.* 1989;83(3):323-31.
- Mitchell C, Dickson LCh, Ramsay A, et al. Epidemiology and outcome of status epilepticus in children: a Scottish population cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(9):1075-84.
- Okanishi T, Maegaki Y, Ohno K, et al. Underlying neurologic disorders and recurrence rates of status epilepticus in childhood. *Brain Dev.* 2008;30(10):624-8. doi: 10.1111/dmcn.14900.
- Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, et al. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5(9):769-79. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70546-4.
- Scott RC. Adverse outcomes following convulsive status epilepticus in children: relationship with hippocampal injury. *Epilepsia.* 2010;51(Suppl. 3):178-81. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02636.x.
- Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, et al. Emergency management of febrile status epilepticus: results of FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2014;55(3):388-95. doi: 10.1111/epi.12526.
- Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(Suppl. 2):II22-7. doi: 10.1136/jnnp.70.suppl_2.ii22.
- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1398-1442. doi: 10.1111/epi.17241.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A Definition and Classification of Status Epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515-23.
- van den Munkhof B, Arzimanoglou A, Perucca E, et al. Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicentre randomised controlled clinical trial (RESCUE ESES*). *Trials.* 2020;21(1):957. doi: 10.1111/epi.13121.
- Weiss EF, Masur D, Shinnar S, et al. Cognitive functioning one month and one year following febrile status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2016;64(Pt A):283-288. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.09.013.

ON-LINE KURZ

Propojení Fabryho choroby: diagnostika a léčba u pacientů s Fabryho chorobou



OBSAH KURZU

- ▶ **Teoreticky o Fabryho chorobě** – MUDr. Kristýna Bayerová, Centrum pro Fabryho chorobu, VFN Praha
- ▶ **Jak nepřehlédnout pacienta – s Fabryho chorobou v praxi kardiologa?** – MUDr. Mária Vyskočilová, FN Brno
- ▶ **Prakticky o Fabryho chorobě** – MUDr. Kristýna Bayerová, Centrum pro Fabryho chorobu, VFN Praha
- ▶ **Diskuze**
- ▶ **Fabryho choroba** – MUDr. Gabriela Dostálová, II. interní klinika – Kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

ODBOBNÝ GARANT:

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

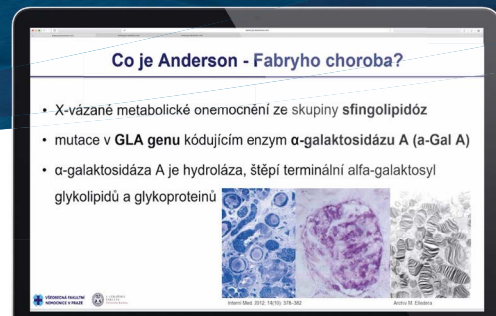
POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s II. interní klinikou kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

POČET KREDITŮ **2**

Registrace ZDARMA

TERMÍN duben 2024 až březen 2025 dostupný na online.solen.cz



16. valašsko-lašské neurologické symposium



13.–14. 9. 2024
Hotel Soláň, Karolinka

MÍSTO KONÁNÍ

Hotel Soláň

Bzové 339, 756 05 Karolinka



ODBORNÍ GARANTI AKCE

MUDr. Pavel Ressler, Ph.D.

MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.



POŘADATEL

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci

s 1. neurologickou klinikou LF MU a FN u sv. Anny, Brno

REGISTRAČNÍ POPLATEK

Registrace do 30. 6. 2024 **1 700 Kč**

Registrace do 12. 9. 2024 **2 000 Kč**

Registrace na místě **2 500 Kč**

Doprovodný program **950 Kč**

*Doprovodný program není financován
z prostředků farmaceutických společností,
které jsou partnery symposia.*

Poplatek zahrnuje: účast na odborném programu, doklad o absolvování vzdělávací akce, elektronickou verzi sborníku abstrakt, veškeré tiskové materiály, vstup na doprovodnou výstavu firem, občerstvení v době přestávek.



Více informací na www.vlms.cz →

Účast je v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře.

PROGRAM

Pátek 13. 9. 2024

17.00 Slavnostní zahájení

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., MUDr. Pavel Ressler, Ph.D.,
MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

- Status epilepticus, jeho management a monitorace – doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.
- Další přednášky budou doplněné.

Sobota 14. 9. 2024

- Jak se dostat pod kůži pacientovi s Parkinsonovou nemocí – doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
- Amyotrofická laterální skleróza – doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.
- Autoimunitní encefalitidy – MUDr. Jana Slonková, Ph.D.
- Trombóza žilních splavů – diagnostika a léčba – prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D.
- Periferní paréza n. VII – MUDr. Jana Junkerová
- Neuropodologie – MUDr. Miroslav Havrda
- Léčba bolesti – MUDr. Marek Hakl, Ph.D.
- Genová editace lidí – jak daleko můžeme zajít? – Alžběta Resslerová, Msc., Ph.D.
- WORKSHOP:
Rehabilitace karpálního tunelu – doc. MUDr. Petr Konečný, Ph.D., MUDr. Eva Kovalová, MUDr. Slavomír Potičný
- 15.00** Závěr odborného programu

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vznikající doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruch: mezioborový konsenzus

prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.^{1*}, MUDr. Vanda Franková^{2*}, prof. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.³,
doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.⁴, MUDr. Ing. Klára Knápková⁵, MUDr. Astrid Matějková⁶,
MUDr. Zuzana Šnajdrová⁷, MUDr. Hana Vaňková, Ph.D.⁸

¹Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha

²Psychiatrická nemocnice v Dobřanech, Dobřany

³Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁴Ústav preventivního lékařství LF UK, Hradec Králové

⁵M & K psychiatrie, s. r. o., psychiatrická ambulance, Praha

⁶AM-MED, s. r. o., Pardubice

⁷Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského, Praha

⁸Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

*oba autoři se na publikaci podíleli stejným dílem

Péče o pacienty s Alzheimerovou nemocí (AN) a dalšími demencemi je v ČR roztržštěná a v různých regionech nerovnoměrně a nedostatečně dostupná. Podílí se na ní neurologové, psychiatři, geriatři a praktičtí lékaři. Cílem implementace Národního akčního plánu pro AN a obdobná onemocnění pro roky 2020–2030 (NAPAN) schváleného vládou ČR je vytvořit jednotný doporučený postup pro diagnostiku a léčbu AN a obdobných onemocnění tak, aby pacient vždy dostal dobrou komplexní péči nezávisle na tom, ke kterému odbornému lékaři a v jakém regionu přijde. Součástí tohoto postupu je i snaha definovat systém péče, vymezit roli a nastavit spolupráci jednotlivých specializací a vytvořit síť péče zajišťující dostupnost všech výše uvedených odborností i specializovaných center pro péči o pacienty s AN.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, demence, Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a obdobná onemocnění, síť péče, systém péče.

Emerging recommended practices for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and other cognitive disorders: an interdisciplinary consensus

Care for patients with Alzheimer's disease (AD) and other cognitive disorders has been fragmented in the Czech Republic and unevenly and inadequately accessible in different regions. Neurologists, psychiatrists, geriatricians and general practitioners are involved in treatment. The aim of the implementation of the National Action Plan for AD and Similar Diseases 2020-2030 (NAPAN), approved by the Government of the Czech Republic, is to establish a single recommended approach for the diagnosis and treatment of patients with AD and similar diseases, so that the patient always receives good comprehensive care, regardless of the consulted specialist and the concerned region. These recommended practices include also an effort to define the system of care, to define the role and set up cooperation between the various specialties and to create a network of care

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Publikace vznikla v rámci projektu „Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruch“ podpořeného z Fondů EHP/Norska 2014–2021.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):210-214

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.029>

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2024

Článek přijat k publikaci: 2. 5. 2024

prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

robert.rusina@lf3.cuni.cz

ensuring the availability of all the above-mentioned specialties and specialized centers for management of AD patients.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, system of care, care network, National Action Plan for Alzheimer's Disease and Similar Diseases.

Úvod

Naše populace stárne, více lidí se dožívá vyššího věku, mnohdy bohužel v neuspokojivé kvalitě. Přibývá lidí s Alzheimerovou nemocí (AN) a jinými demencemi. Péče o ně je roztržštěná a v různých regionech nerovnoměrně a nedostatečně dostupná. Tuto problematiku řeší Národní akční plán pro AN a obdobná onemocnění pro roky 2020–2030 (NAPAN) schválený vládou ČR (NAPAN, 2021).

Stávající situace v ČR

V ČR se diagnostikou a péčí o pacienty s AN a dalšími demencemi zabývají lékaři různých odborností (v abecedním pořadí geriatrie, neurologie, psychiatrie, všeobecné lékařství). Každá z těchto odborností má vlastní doporučené postupy k diagnostice a léčbě kognitivních poruch, které se zčásti překrývají, zčásti odlišují. Neexistuje tedy jednotný doporučený postup, který by měl mezioborovou platnost (Jirák et Franková, 2018; Ressner et al., 2008; Sheardová et al., 2007).

V klinické praxi rutinní screening kognitivních poruch a demencí probíhá jen ve věkové kategorii 65–80 let (a to výhradně jako součást preventivní prohlídky u praktického lékaře) a není dostatečně zajištěna časná dostupnost péče o zachycené pacienty s kognitivními poruchami. V současné době v rámci systému úhrady není dostupná možnost specializovaného vyšetření pacienta, které by zohledňovalo behaviorální projevy, kognitivní výkonnost i nálezy biomarkerů.

Velmi problematickou oblastí je odlišná úroveň péče o pacienty s kognitivními poruchou. Lékařů specializujících se na tuto problematiku je nedostatek. Kritický nedostatek je gerontopsychiatrie a v některých regionech i geriatrie, většina z nich pracuje v lůžkových zařízeních. Neurologických a všeobecně psychiatrických ambulancí je sice relativně více, ale i tam jsou objednáci doby pro nemocné s kognitivními poruchami v řádu měsíců. Péče o tyto nemocné je

pro lékaře časově výrazně náročnější než péče o jiné pacienty (např. s bolestmi zad) a není vzhledem ke své náročnosti dostatečně finančně ohodnocena. Pacienti jsou mnohdy chybně diagnostikováni nebo zůstávají nediodagnostikováni. Důvodem může být vedle malé dostupnosti specializované péče také nedostatečná motivace ke vzdělávání v problematice kognitivních poruch. To vše vede k tomu, že pacienti často nemohou profitovat z časně léčby. Proto je nezbytná systematická edukace lékařů v této problematice a podpora rozvoje a dostupnosti nejen odborných ambulancí poskytujících péči této cílové skupině pacientů, ale i Center duševního zdraví pro seniory, tj. mobilních multidisciplinárních týmů pro gerontopsychiatrické pacienty, zejména pro ty žijící s demencí.

V ČR není vytvořena síť vysoce specializovaných center podle zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování pro pacienty s AN a dalšími kognitivními poruchami. Přitom mezioborová superkonziliární pracoviště jsou podstatnou součástí celé koncepce. V současné době se zpřesňují diagnostické možnosti těchto onemocnění s využitím biomarkerů (vyšetření mozkomíšního moku, MRI volumetrie, amyloidový PET) a očekáváme registraci nových terapeutických možností, především v rámci biologické léčby (Jack et al., 2018). Tato léčba bude specifická nejen ekonomicky, ale i z hlediska návaznosti na stanovení biomarkerů a aplikaci léčiv (například nutnost podávání infuzí v centru) (Cummings et al., 2023).

Významnou část pacientů v ambulancích napříč specializacemi představují pacienti s demencí provázenou problémovým chováním. Farmakoterapie těchto poruch má svá specifika a rizika, která je potřeba dostat do povědomí lékařů všech odborností. Rizika medikace jsou ještě násobena komorbiditami, které jsou u pacientů vyššího věku s AN časté. Přetrvávající či ohrožující chování je někdy třeba řešit za hospitalizace na gerontopsychiatrických či psychiatrických

odděleních psychiatrických klinik či nemocnic. V této souvislosti je nutná podpora v prohlubování vzdělávání psychiatrů v gerontopsychiatrické problematice (delší praxe v gerontopsychiatrii v rámci specializační přípravy oboru psychiatrie), včetně zvyšování jejich kvalifikace v oboru gerontopsychiatrie. Vzdělávání v gerontopsychiatrii je přínosné a podstatné pro kvalitní péči o cílovou skupinu těchto doporučených postupů, tj. osoby s AN a obdobnými onemocněními.

V současné době role geriatra není dostatečně definována a vymezena v systému péče o pacienty s demencí. Specializace by měla být využita zejména v péči o polymorbidní nemocné vysokého věku se syndromem demence, s komplikovanou medikací a rozvinutými geriatrickými syndromy či rizikem jejich vzniku.

Tyto skutečnosti reflektuje i strategický dokument Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a obdobná onemocnění pro roky 2020–2030 (NAPAN). Cílem je uchopit problematiku péče o pacienty s kognitivním postižením mezioborově, konsenzuálně a strategicky (NAPAN, 2021).

Vize NAPAN zahrnuje vytvoření dokumentu „Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruch“ s mezioborovou platností a následně jejich implementaci mezi odbornou veřejností.

Vize jednotného doporučeného postupu s mezioborovou platností

Péče o pacienta s demencí je komplexní. Jak už bylo uvedeno výše, základním předpokladem zlepšení současného stavu v ČR je vytvoření jednotného doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu demencí s mezioborovou platností (DP).

Stanovení diagnózy a zahájení léčby vyžaduje spolupráci praktického lékaře a specialistů (neurolog, psychiatr, geriatr), nezbytná je dostupnost center vysoce specializované péče (CVSP) – schematický koncept ilustruje Obr. 1.

Nový DP reflektují dva hlavní strategické cíle: sjednotit diagnostické a terapeutické přístupy tak, aby bylo definováno minimum pro klinickou praxi platné napříč jednotlivými odbornostmi, a navrhnout prostupnost systému s definováním role jednotlivých zainteresovaných odborností.

Metodika nového mezioborového DP v rámci implementace NAPAN

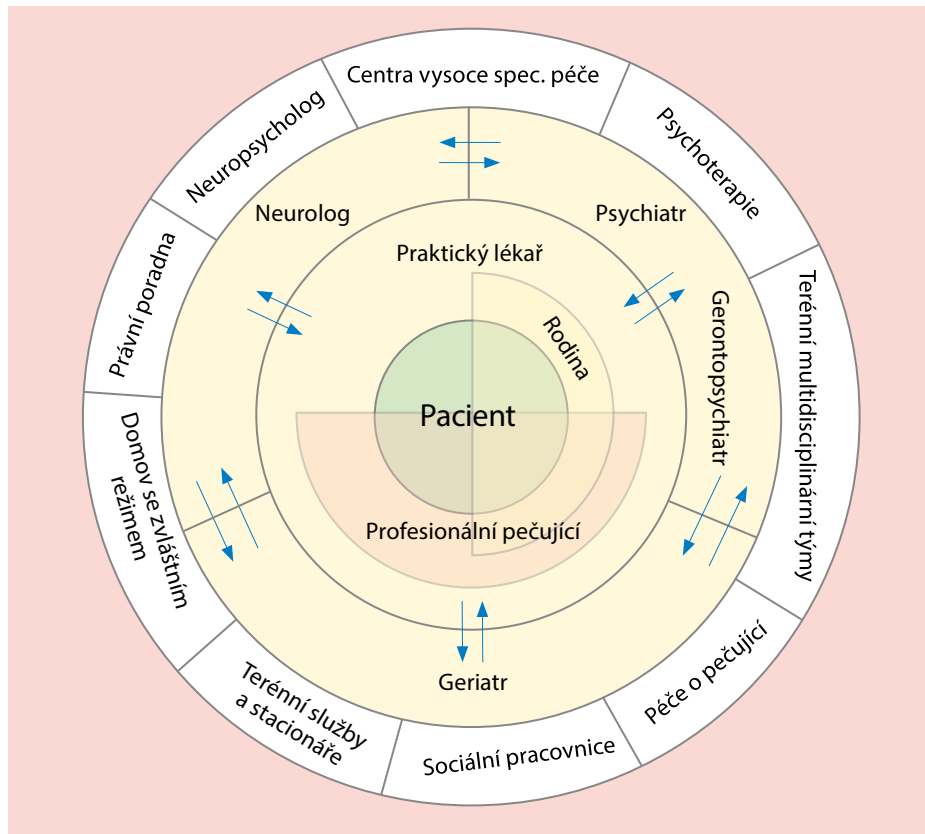
Za účelem vytvoření konsenzuálního DP v rámci implementace NAPAN vznikla osmičlenná pracovní skupina (dále PS) složená vždy ze dvou zástupců každé zainteresované odbornosti (v abecedním pořadí geriatrie, neurologie, psychiatrie, všeobecné lékařství), autorů tohoto textu, a to se souhlasem, podporou a mandátem od výborů příslušných odborných společností: tedy České geriatrické a gerontologické společnosti ČLS JEP (ZŠ, HV), České neurologické společnosti ČLS JEP (AB, RR), Psychiatrické společnosti ČLS JEP (VF, KK), Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP (SB, AM) a v úzké spolupráci se sekce odborných společností (Sekce kognitivní neurologie České neurologické společnosti ČLS JEP, Gerontopsychiatrická sekce Psychiatrické společnosti ČLS JEP) a s přímou podporou Ministerstva zdravotnictví ČR (Mezioborová a mezioborová pracovní skupina pro koncepční řešení problematiky AN a obdobných onemocnění (PSPAN), Mgr. Markéta Švejsová Jandová, koordinátorka NAPAN a předsedkyně PSPAN).

Metodika DP vychází ze dvou premis: vhodnost konsenzuálního přístupu od samotného začátku procesu tvorby DP a respektování specifických podmínek zdravotní a sociální péče v ČR.

Specifický cíl 1: vytvoření jednotného doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu demencí s mezioborovou platností

DP má za cíl stanovit mezioborově platnou metodiku diagnostiky (indikace jednotlivých typů vyšetření včetně neuropsychologického vyšetření) a způsobu léčby jednotlivých typů demence. Nejschůdnější cestou k vytvoření DP tak, aby byly splněny definované premisy, se po konsenzuální diskusi mezi členy PS ukázal postup kombinující analýzy vybraných zahraničních doporuče-

Obr. 1. Propojenost jednotlivých odborností v péči o pacienta s demencí



ných postupů a převzetí vybraných postupů (vhodných pro podmínky v ČR) s prokázanou silou důkazů a stupněm doporučení (tedy Evidence Based Recommendations – doporučení založená na důkazech).

PS konsenzuálně definovala klíčové oblasti a témata, vyhledala a schválila výběr existujících publikovaných zahraničních doporučených postupů a provedla syntézu důkazů. Ke každé klíčové klinické oblasti či tématu byly shromážděny vědecké důkazy ze všech vybraných existujících doporučených postupů v zahraničí, následně byly síly důkazů a stupně doporučení pro jednotlivé body a kategorie transformovány dle metodiky GRADE tak, aby bylo možné jednotlivá doporučení v rámci DP transparentně porovnat (Hilton Boon et al., 2021). Posléze byla formulována závěrečná souhrnná doporučení pro klinickou praxi (u větší síly důkazů je používáno označení „silné“ a formulace „panel doporučuje“, u nižší síly důkazů pak termín „slabé“ a formulace „panel navrhuje“).

Specifický cíl 2: definování víceúrovňového systému péče

Cílem definování víceúrovňového systému péče je zvýšení efektivity fungování celého

systému tak, aby byla zřejmá specifická role a přínos jednotlivých odborností (geriatrie, neurologie, psychiatrie, všeobecné lékařství) i dosud neexistujících CVSP v péči o pacienty s AN a dalšími demencemi. Odborníků pro kognitivní poruchy je v současném systému péče nedostatek a vytvoření plně fungující sítě zůstává záměrem do budoucna.

Vzhledem k tomu, že definování role jednotlivých odborností a problematika prostupnosti zdravotního systému ČR nejsou z podstaty věci součástí publikovaných zahraničních a mezinárodních doporučených postupů, bylo nutno vycházet ze zkušeností a postupů ověřených v klinické praxi a zaštitěných konsenzem odborníků (tedy Consensus Based Recommendations – doporučení konsenzu odborníků). Výsledné doporučení tedy vychází z klinických zkušeností členů pracovní skupiny s ohledem na regionální specifika v ČR a bylo zpracováno metodikou expertních důkazů. O jednotlivých stanoviscích následně proběhlo hlasování panelu expertů PS. Pokud bylo dosaženo souhlasu (100% konsenzus), je výsledné doporučení považováno za „silné“ a je označeno termínem „panel doporučuje“. Pokud bylo dosaženo souhlasu kvalifikované většiny (více než 66% konsenzus), má výsledné

Tebofortan®

240 mg

Mírná kognitivní porucha

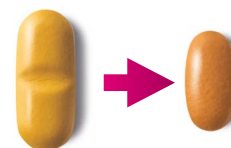
Demence



1x denně

Rp. ✓

Nyní
menší tableta pro
pohodlnější užívání



Tebofortan 240 mg potahované tablety. Zkrácená informace o přípravku.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 240 mg extraktu z Ginkgo biloba L., folium (jinanový list) (35 – 67:1). **Indikace:** Zlepšení (s věkem související) kognitivní poruchy a kvality života u dospělých s mírnou demencí. **Dávkování:** Dospělí užívají 1 potahovanou tabletu denně, nejlépe ráno. Přípravek se může užívat nezávisle na jídle. Délka užívání nejméně po dobu 8 týdnů. Jestliže se příznaky po 3 měsících nezlepší nebo pokud se patologické příznaky zintenzívní, je nutné se poradit s lékařem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **Upozornění:** U pacientů s patologicky zvýšeným sklonem ke krvácení, kteří současně užívají antikoagulační a antiagregační, se má přípravek užívat pouze po poradě s lékařem. Přípravky obsahující jinan dvoulaločný mohou zvyšovat sklon ke krvácení, a proto se má tento léčivý přípravek přestat z preventivních důvodů užívat 3 až 4 dny před chirurgickým výkonem. U pacientů s epilepsií nelze vyloučit možnost, že užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný podporuje propuknutí dalších záchvatů. Současné užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný a efavirenz se nedoporučuje. Pro pacienty s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Pokud je užíván současně s antikoagulancí (např. fenpropukonem a warfarin) nebo antiagregační (např. klopidogrel, kyselina acetylsalicylová a další nesteroidní protizánětlivé léky), jejich účinek může být ovlivněn. Dostupné studie s warfarinem nenaznačují, že existuje interakce mezi warfarinem a přípravky s jinanem dvoulaločným, ale doporučuje se odpovídající sledování při zahájení léčby jinanem dvoulaločným, při změně dávkování, při ukončení užívání jinanu dvoulaločného nebo při změně přípravku. Studie interakcí s talinololem naznačuje, že jinan dvoulaločný může inhibovat P-glykoprotein na úrovni střevního traktu. To může vést ke zvýšené expozici lékům, které jsou ve střevě významně ovlivněny P-glykoproteinem, jako je dabigatran-etexilát. Při kombinování jinanu dvoulaločného a dabigatranu se doporučuje opatrnost. Jedna interakční studie naznačila, že jinan dvoulaločný může zvyšovat Cmax nifedipinu. U některých osob bylo pozorováno zvýšení až o 100 %, což mělo za následek závratě a zhoršení návalů horka. Současné užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný a efavirenz se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy. Časté: závrata, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení. Jednotlivá hlášení, neznámá četnost: krvácení, alergické reakce – kožní, šok. **Zvláštní opatření pro uchování a registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG, Německo. **Revize textu:** 18. 7. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

doporučení nižší váhu („slabé“) a je označeno termínem „panel navrhuje“.

Příkladem společného silného doporučení je role jednotlivých odborností v péči o pacienty s demencí v Tab. 1.

Závěr

Nové doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu AN a jiných kognitivních poruch jsou od začátku své realizace koncipovány jako mezioborový konsenzus a jsou integrální součástí implementace Národního akčního plánu pro AN a obdobná onemocnění pro roky 2020–2030 (NAPAN) schváleného vládou ČR. V současné době procházejí kritickou revizí sekci a výborů zainteresovaných odborných společností.

Jejich zveřejnění v knižní tištěné podobě (plná verze) a on-line na stránkách odborných společností k volnému stažení (zkrácená verze) předpokládáme v letních měsících 2024. Naším sdělením už nyní s předstihem informujeme odbornou veřejnost o této zásadní události, která – jak doufáme – povede k výraznému zlepšení péče o pacienty s AN a dalšími demencemi v ČR.

Poděkování

Autoři děkují za cennou metodologickou konzultaci a kritické revize PhDr. Miloslava Klugarovi, Ph.D., vedoucímu Metodického centra Národního institutu kvality a excelence zdravotnictví (NIKEZ) Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR.

Publikace vznikla v rámci projektu „Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruch“ podpořeného z Fondů EHP/Norska 2014–2021.

Tabulka 1. Návrh role jednotlivých odborností (v abecedním pořadí) a jejich přínos v rámci péče o pacienty s AN a dalšími demencemi (upraveno dle SVL 2024)

Geriatricie
<ul style="list-style-type: none"> pacient vyššího věku (65+) s kognitivním deficitem a polymorbiditou a/nebo polyfarmakoterapií pacient s podezřením na některý ze specifických geriatrických syndromů (např. syndrom geriatrické křehkosti ve všech jeho souvislostech, syndrom instability ve vysokém riziku pádu, syndrom sarkopenie a suboptimální výživy, poruchy chování u syndromu demence potenciálně spojené s komorbiditami) a ke specifickému hodnocení zhoršující se soběstačnosti pacienta pacient s potřebou cíleného case managementu překračujícího možnosti a kapacitu praktického lékaře pacient s potřebou podrobnějšího vyšetření a podpory funkčního stavu a soběstačnosti

Neurologie
<ul style="list-style-type: none"> pacient s doprovodnými neurologickými příznaky při syndromu demence, zejména s poruchami řeči, s parkinsonskými příznaky (rigidita, akineze, tremor), s příznaky onemocnění motorického neuronu pacient s obrazem normotenzního hydrocefalu pacient po neuroinfekcích a neurochirurgických operacích mozku pacient se syndromem demence a epileptickými záchvaty pacient s progredujícím poklesem kognitivních schopností v mladším věku a/nebo při podezření na možnou genetickou formu neurodegenerativního onemocnění pacient s rychlou progresí kognitivního deficitu po vyloučení sekundární etiologie (např. delirium, somatické komorbidity) pacient, u kterého zůstává etiologie syndromu demence nejasná a/nebo je klinické podezření na některé vzácnější neurodegenerativní onemocnění

Praktické lékařství
<ul style="list-style-type: none"> aktivní vyhledávání pacientů s kognitivními poruchami provádění základní diferenciatní diagnostiky a managementu terapie kontrola pacientem reálně užívané medicíny a její revize v případech, kdy je diagnóza demence jasná (pokročilý kognitivní deficit, letitá anamnéza, určena pravděpodobná etiologie) a pacient a jeho blízcí preferují péči navrhovanou praktickým lékařem, další terapie a dispenzarizace je v kompetenci praktického lékaře u stabilizovaných pacientů diagnostikovaných a odeslaných zpět specialistou převzetí do dispenzarizace praktickým lékařem aktivní spolupráce s rodinnými pečujícími, indikace home care a další potřebná postdiagnostická podpora

Psychiatrie/gerontopsychiatrie
<ul style="list-style-type: none"> pacient s rizikem sebevraždného jednání, s agresivními nebo psychotickými příznaky pacient s anamnézou závažných duševních onemocnění (zejména schizofrenie, bipolární afektivní porucha, periodická depresivní porucha aj.) pacient s dominující problematikou závislosti anebo škodlivého užívání psychotropních látek (alkohol a jiné návykové látky, léky) pacient s kognitivní poruchou a s psychiatrickými symptomy, které jsou závažné nebo nereagují na běžné terapeutické postupy ani na zajištění komfortu pacienta pacient s kognitivní poruchou a behaviorálními a psychologickými symptomy demence (BPSD) ohrožující sebe nebo své okolí je indikován k hospitalizaci na gerontopsychiatrickém/psychiatrickém oddělení (vyjma případů, kdy je indikována intenzivní somatická péče) v případě pacienta vyššího věku (65+) s kognitivním postižením a psychiatrickými obtížemi preferujeme vyšetření gerontopsychiatrem spíše než všeobecným psychiatrem

LITERATURA

- Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers, Dis.* 2023;10(3):362-377. doi: 10.14283/jpad.2023. 30.
- Hilton Boon M, Thomson H, Shaw B, et al. Challenges in applying the GRADE approach in public health guidelines and systematic reviews: a concept article from the GRADE Public Health Group. *J Clin Epidemiol.* 2021;135:42-53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.01.001.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-562. doi: 10.1016/j.

- jalz.2018.02.018.
- Jiráček R, Franková V. Demence. In: Anders M, Uhlíková P, Doubek P, eds. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Česká psychiatrická společnost, z.s. 2018. [Cit. 23. 3. 2024]. Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/index.php/speciální-psychiatrie/demence>.
- NAPAN: Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a obdobná onemocnění pro roky 2020–2030. [Cit. 23. 3. 2024]. Available from: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/04/NAPAN-2020-2030.pdf>.
- Ressner P, Hort J, Rektorová I, et al. Doporučené postu-

- py pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Cesk Slov Neurol N.* 2008; 71/104(4): 494-501.
- Sheardová K, Hort J, Rusina R, et al. Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Cesk Slov Neurol N.* 2007; 70/103(5): 589-594.
- SVL (Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP). Demence. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro praktické lékaře. Novelizace 2024 [Cit. 24. 3. 2024]. Available: <http://www.svl.cz/doporucene-postupy/demence-100017>.

marixino

marixino[®] memantinum

Yasnal[®] donepezilum



Významný benefit kombinované terapie pro kognitivní funkce u pacientů se střední až závažnou Alzheimerovou chorobou v porovnání s monoterapií inhibitory acetylcholinesterázy (1,2,3)

YASNAL
Název přípravku: Yasnal 5 mg, Yasnal 10 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje 5 mg nebo 10 mg donepezilum hydrochloridum (což odpovídá 4,56 mg nebo 9,12 mg donepezilu). **Indikace:** Symptomatická léčba mírně až středně těžké Alzheimerovy demence. **Dávkování a způsob podání:** Zahajovací dávka je 5 mg donepezilu denně (podávaných v jedné dávce), užívání perorálně večer těsně před spaním. Dávka 5 mg denně se má podávat po dobu alespoň 1 měsíce. Po klinickém vyhodnocení úspěšnosti měsíc trvající léčby dávkou 5 mg/den může být dávka přípravku Yasnal zvýšena na 10 mg/den (jednou denně). Maximální doporučená denní dávka je 10 mg. Léčba má být zahájena a kontrolována lékařem, který je odborníkem v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence. Diagnostika má být provedena v souladu s přijatými doporučeními (např. DSM-IV, ICD-10). Léčba donepezilem má být zahájena pouze, pokud je k dispozici ošetřovatel, který bude pravidelně kontrolovat příjem léku pacientem. Udržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud přetrvává terapeutický prospěch pro pacienta. Proto má být klinicky prospěch donepezilu pravidelně přehodnocován. Přenesení léky má být zvaženo tehdy, pokud již nelze prokázat terapeutický účinek. Při přenesení léky pozitivní účinky donepezilu postupně mizí. Vzhledem k možnosti zvýšené expozice při lehké až středně těžké poruše funkce jater se má zvyšování dávky provádět v závislosti na individuální snášenlivosti. Použití přípravku u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na donepezil hydrochlorid, deriváty piperidinu nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Použití donepezilu u pacientů s těžkou Alzheimerovou demencí, jinými typy demence nebo jinými typy poruch paměti (např. pokles kognitivních funkcí související s věkem) nebylo zkoumáno. Je pravděpodobné, že donepezil jako inhibitor cholinesterázy, prohloubí v průběhu anestezie svalovou relaxaci sukcinylcholinového typu. Inhibitory cholinesterázy mohou mít vagotonický vliv na srdeční tep (např. bradykardie). Možnost tohoto vlivu může být důležitá především u pacientů se «sick sinus syndromem» nebo jinými poruchami supraventrikulárního vedení, jako jsou sinoatriální nebo atrioventrikulární blok. Byly popsány synkopy a křeče. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes. Pacienti se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. pacienti s již prodělaným vředovým onemocněním nebo ti, kteří současně užívají nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), mají být sledováni ohledně symptomů. Přestože to nebylo při klinických studiích s donepezilem pozorováno, cholinomimetika mohou způsobit poruchu vyprazdňování močového měchýře. Cholinomimetika mají jistý potenciál vyvolávat generalizované křeče. Křeče však mohou být rovněž projevem Alzheimerovy choroby. Cholinomimetika mohou mít potenciál k exacerbaci neindukce extrapyramidových symptomů. V souvislosti s donepezilem byl velmi vzácně hlášen výskyt neuroleptického maligního syndromu. Inhibitory cholinesterázy mají být předepisovány opatrně pacientům s astmatem nebo obstrukčním plicním onemocněním v anamnézě. Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Yasnal s jinými inhibitory acetylcholinesterázy a agonisty nebo antagonisty cholinergního systému. Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Donepezil-hydrochlorid samotný ani kterykoliv z jeho metabolitů neinhibuje u člověka metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivňován souběžným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ketokonazol (inhibitor CYP3A4) a chinidin (inhibitor 2D6), inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto a další CYP3A4 inhibitory, jako jsou itraconazol a erythromycin, a CYP2D6 inhibitory, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu. Induktory enzymů, jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin a alkohol mohou snižovat hladinu donepezilu. Donepezil-hydrochlorid může interagovat s léky, které mají anticholinergní aktivitu. Existuje také možnost synergetického působení při současném léčbě přípravky, jako je sukcinylcholin, dalšími látkami blokujícími nervosvalový přenos, cholinergními agonisty nebo beta-blokátory, které mají vliv na vedení v srdci. Opatrnost je třeba při užívání donepezilu v kombinaci s jinými přípravky prodlužujícími QTc interval, např. antiarytmika třídy IA (např. chinidin), antiarytmika třídy II (např. amiodaron, sotalol), některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram, amitriptylin), jiná antischolika (např. deriváty fenothiazinu, sertralin, pimozid, ziprasidon), některá antibiotika (např. klaritromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin). **Těhotenství a kojení:** Pokud to není nezbytně nutné, nemá být donepezil během těhotenství podáván; ženy užívající donepezil nemají kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Demence může zhoršovat schopnost řídit nebo ovládnout schopnost obsluhovat stroje. Donepezil může navíc způsobovat únavu, závrat a svalové křeče, zejména na začátku léčby nebo při zvyšování dávky. Ošetřující lékař musí u pacientů užívajících donepezil pravidelně vyhodnocovat schopnost řídit a obsluhovat složitá zařízení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou příjem, svalové křeče, únava, nevolnost, zvracení a insomnie. **Balení:** 28 tablet. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchování:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Dříve než přípravky předepíšete, seznámete se, prosím, s úplným zněním Souhrnných údajů o přípravcích (SPC).
Datum registrace: 26. 4. 2006. Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d. d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 5 mg: 06/166/06-C; 10 mg: 06/167/06-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Neplětzitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/leciva-a-jine-produkty

MARIXINO
Název přípravku: Marixino 10 mg, Marixino 20 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 10 mg nebo 20 mg, což odpovídá 8,31 mg nebo 16,62 memantinu. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dohlížena lékařem se zkušeností s diagnostikou a léčbou demence Alzheimerova typu. Podmínkou zahájení léčby je dostupnost pečovatele, který pravidelně sleduje užívání léčivého přípravku pacientem. Klinický přínos memantinu a snášenlivost léčby pacientem mají být pravidelně posuzovány. Udržovací terapie memantinem může pokračovat, dokud je přínosná a pacientem snášena. Maximální denní dávka je 20 mg. Aby se snížilo riziko výskytu nežádoucích účinků, dosahuje se udržovací dávky postupným zvyšováním denní dávky po 5 mg týdně během prvních 3 týdnů léčby takto: Týden 1: Pacient užívá polovinu 10mg potahovanou tabletu (5 mg) denně po dobu 7 dnů. Týden 2: Pacient užívá jednu 10mg potahovanou tabletu (10 mg) denně po dobu 7 dnů. Týden 3: Pacient užívá jednu a půl 10mg potahovanou tabletu (15 mg) denně po dobu 7 dnů. Od týdně 4 dále: Pacient užívá dvě 10mg potahované tablety (20 mg) nebo jednu 20mg potahovanou tabletu denně. Doporučená udržovací dávka je 20 mg denně. Pro pacienty starší 65 let je doporučená dávka 20 mg denně. Pro podávání přípravku Marixino pediatrické populaci nejsou dostupné žádné údaje. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min) má být denní dávka 10 mg. Pokud je tato dávka pacientem minimálně týden dobře snášena, může být zvýšena na 20 mg denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5–29 ml/min) má denní dávka být 10 mg. Podávání přípravku Marixino není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Přípravek má být podáván 1x denně pravidelně ve stejnou denní dobu s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Opatrnost je doporučována u pacientů s epilepsi, s předchozí anamnézou konvulzí nebo u pacientů s predispozičními faktory pro epilepsii. Je třeba se vyhnout současně léčbě antagonisty N-methyl-D-aspartátu (NMDA), jako jsou amantadin, ketamin nebo dexetrometorfan. Pozor na přítomnost některých faktorů, jež mohou zvýšit přiř. moči. Je zapotřebí opatrnosti u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu, nekompenzovaným městnavým srdečním selháním (NYHA III-IV) nebo nekřečnou hypertenzí. Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktosy, vrozené deficience laktázy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by tento léčivý přípravek neměli užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku u jedné tablety, to znamená, že je v podstatě bez sodíku. **Interakce:** L-dopa, dopaminergní agonisté, anticholinergika, barbituráty, neuroleptika, myorelaxancia jako dantrolen nebo baklofen, amantadin, ketamin, dexetrometorfan, fenytoin, cimetidin, ranitidin, prokainamid, chinidin, chinin, nikotin, hydrochlorothiazid, warfarin. **Těhotenství a kojení:** Memantinu se nemá v těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné. Ženy užívající memantinu nemají kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Středně těžká až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorových vozidel a omezuje ovládnání strojů. Navíc Marixino má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže by ambulantní pacienti měli být upozorněni, aby vinouvali řízení vozidel a ovládnání strojů zvýšenou pozorností. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky byly: závrate, poruchy rovnováhy, bolest hlavy, zácpa, somnolence, hypertenze, hypersenzitivita na léčivý přípravek, dyspnoe, zvýšené hodnoty jaterních testů. **Balení:** 28 x 98 potahovaných tablet v silách 10 mg nebo 20 mg. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Seznámete se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.
Datum registrace: 29. 4. 2013. Reg. č.: Marixino 10 mg (28 tbl): EU/1/13/820/002, (98 tbl): EU/1/13/820/011. Marixino 20 mg (28 tbl): EU/1/13/820/015; (98 tbl): EU/1/13/820/024. Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d. d., Novo mesto, Slovinsko. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Neplětzitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/leciva-a-jine-produkty

Literatura: 1. Gareri P, Putignano D, Castagna A et al. Retrospective study on the benefits of combined Memantine and cholinesterase inhibitor treatment in AGED Patients affected with Alzheimer's Disease: the MEMAGE study. J Alzheimers Dis. 2014;41(2):633–40. 2. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH a spol. EFNS/ENS-EAN guideline of concomitant use of AChEi and memantine in moderate to severe AD. Eur J Neurol 2015; 22: 889–898. 3. Atri A a spol. Memantine in patients with AD receiving donepezil. Res & Ther 2013, 5:6.

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
186 00 Praha 8 - Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz



Dravetové syndrom v dospělosti

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D., prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno, člen Evropské referenční sítě pro vzácná onemocnění (ERN) – EpiCare, I. neurologické kliniky Fakultní nemocnice u svaté Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Dravetové syndrom (DS) je ve většině případů podmíněn mutací podjednotky sodíkového kanálu (SCN1A), začíná v dětském věku, nicméně se jedná o onemocnění celoživotní. V rámci článku se soustředíme na charakteristiky pacientů s DS v dospělosti. Z hlediska epileptologie je pro nás zásadní výskyt epileptických záchvatů. V dospělosti se jedná především o konvulzivní záchvaty (generalizované tonicko-klonické, tonické nebo fokální záchvaty s přechodem do bilaterálně tonicko-klonických záchvatů), které mohou být provokovány zvýšením tělesné teploty nebo emocemi. Nicméně rodiče/pečující o pacienty s DS uvádějí často další projevy onemocnění jako velmi významné, mnohdy více omezující než vlastní epileptické záchvaty. Jedná se především o kognitivní obtíže, poruchy učení, poruchy chování, motorické problémy (crouch gait, parkinsonismus, ataxii, abnormální postury při stoje a chůzi), poruchy spánku a kardiální abnormity. U DS je rovněž vysoké riziko náhlého neočekávaného úmrtí (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy). V druhé části článku se věnujeme terapii. V současnosti existují doporučení pro pacienty s DS. První linií terapie představuje valproát a klobazam. V druhé linii se uplatňují specifické léky indikované pro tento syndrom, konkrétně se jedná o stiripentol (Diacomit), fenfluramin (Fintepla) a vysoce čištěný kanabidiol (CBD, v České republice dostupný jako Epidyolex).

Klíčová slova: Dravetové syndrom, klinické projevy, stiripentol, fenfluramin, kanabidiol (Epidyolex).

Dravet syndrome in adult population

Dravet syndrome (DS) is predominantly caused by a mutation in the sodium channel subunit (SCN1A). It begins in childhood but is a lifelong condition. In this article, we focus on the characteristics of adult patients with DS. From an epileptological perspective, the occurrence of epileptic seizures is crucial. In adulthood, there are mainly clonic seizures (generalized tonic-clonic seizures, tonic seizures or focal seizures to bilateral tonic-clonic seizures). They can be provoked by increased body temperature or by emotions. However, parents/caregivers of patients with DS often report other manifestations of the disease as very significant, often more limiting than the seizures themselves. These primarily include cognitive difficulties, learning disorders, behavioral issues, motor problems (crouch gait, parkinsonism, ataxia, abnormal postures while standing and walking), sleep disorders, and cardiac abnormalities. There is also a high risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in DS. The second part of the article is dedicated to therapy. Currently, there are recommendations for patients with DS. The first line of therapy includes valproate and clobazam. The second line involves specific drugs indicated for this syndrome, specifically stiripentol (Diacomit), fenfluramine (Fintepla), and cannabidiol (CBD, available in the Czech Republic as Epidyolex).

Key words: Dravet syndrome, clinical manifestation, stiripentol, fenfluramin, cannabidiol (Epidyolex).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):216-223

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.043>

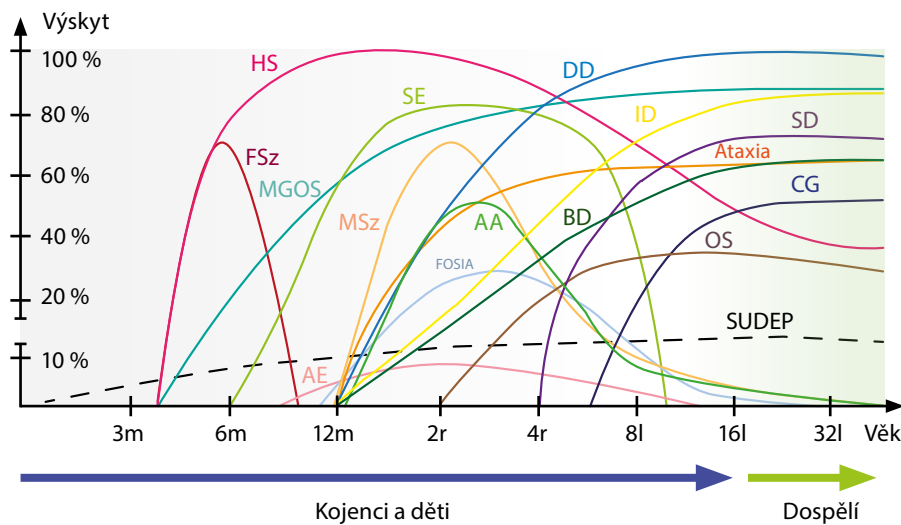
Článek přijat redakcí: 13. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2024

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

irena.dolezalova@fnusa.cz

Graf 1. Vývoj klinických obtíží u pacienta se syndromem Dravetové (modifikováno dle Cardenal-Munoz a spoluautoři, 2021)



AA – atypické absence; AE – akutní encefalopatie; BD – poruchy chování; CG – crouch gait (přikrčená chůze); DD – opožděný vývoj; FOSIA – fokální záchvaty s poruchou vědomí; FSz – febrilní záchvaty; HS – senzitivita k hypertermii; ID – postižení intelektu; MGOS – motorické generalizované záchvaty; MSz – myoklonické záchvaty; OS – status epilepticus atypických absencí; SD – poruchy spánku; CSE – konvulzivní status epilepticus; SUDEP – náhlá neočekávaná smrt u epilepsie

Úvod

Tradičně je Dravetové syndrom (DS) vnímán jako dětské onemocnění. Je pravdou, že DS začíná v dětském věku, konkrétně v prvním roce života, nicméně se jedná o onemocnění celoživotní. Diagnóza DS je u dětí typicky stanovena na základě klinických projevů a následného genetického vyšetření. Genetické vyšetření většinou prokazuje mutaci alfa1 podjednotky sodíkového kanálu (SCN1A) (Steel et al., 2017).

Je však nutné zdůraznit, že u části dospělých pacientů nebyl v minulosti DS správně rozpoznán, což bylo podmíněno jak našimi omezenými znalostmi, tak i možnostmi genetického vyšetření. V rámci České republiky bylo genetické testování zahájeno v roce 2010 v Centru molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické a onkologické kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno. V témže roce bylo testování zahájeno i v rámci FN Motol. Dospělí pacienti s DS se v klinické praxi často „schovávají“ pod různými diagnózami (multifokální epilepsie, Lennox-Gastautův syndrom [LGS], epilepsie s mentální retardací atd.). Vzhledem k dostupnosti specifických léčebných přípravků určených k farmakoterapii tohoto syndromu

(stiripentol [Diacomit], fenfluramin [Fintepla], kanabidiol [CBD, Epidyolex]¹), bychom se měli snažit pacienty s DS identifikovat i v dospělém věku (Wirrell et al., 2022). Navíc správné určení diagnózy má význam i pro rodinu. Tradičně je popisován pocit sejmutí viny z rodičů, zvláště z matky, může však mít i ryze praktický význam v případě plánovaného dalšího těhotenství rodičů či sourozenců pacienta s DS.

Klinické projevy pacientů s DS

Manifestace DS v dospělém věku se liší od projevů v dětství. Dětské neurologové jsou s tímto syndromem obecně velmi dobře obeznámeni, diagnóza je většinou postavená na klinických projevech, následně je potvrzená výsledky genetického vyšetření (Cardenal-Muñoz et al., 2022).

V dospělosti je situace výrazně komplikovanější. Neurologové mají podstatně menší znalosti o DS, historie onemocnění je většinou méně jasná, protože si rodiče některé důležité údaje nepamatují, dokumentace často již chybí, navíc jsou projevy méně charakteristické. I u dospělých pacientů s DS se vyskytuje epilepsie a epileptické záchvaty, nicméně do popředí vstupují další obtíže, zejména kogni-

vní deteriorace, poruchy chování, motorické obtíže či obtíže se spánkem (Graf 1) (Cardenal-Muñoz et al., 2022; Wirrell et al., 2022).

Epileptické záchvaty u DS v dospělém věku

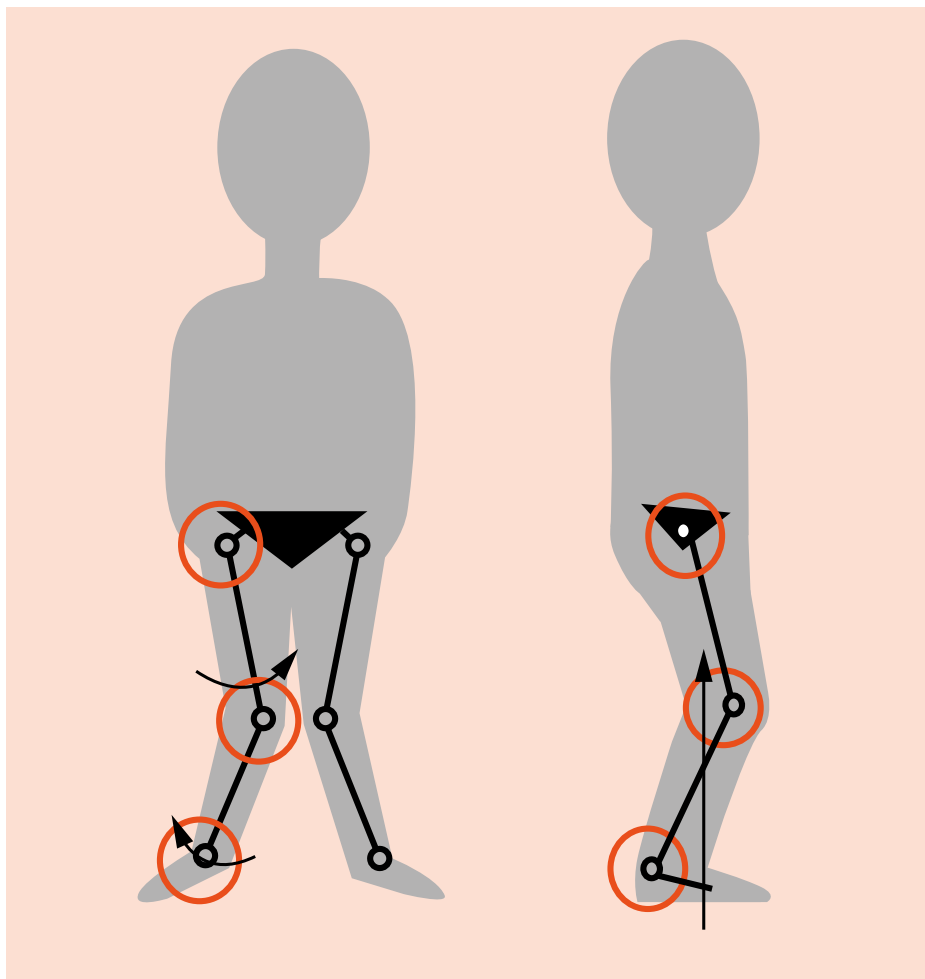
Epileptické záchvaty začínají v kojeneckém věku, jedná se často o prolongované febrilní záchvaty, typický je výskyt febrilního konvulzivního/hemikonvulzivního status epilepticus. Poté nastává období klidu, které je různě dlouhé. V batolecím věku se objevují nové typy záchvatů, konkrétně se jedná o myoklonické záchvaty, atypické absence, tonicko-klonické záchvaty a fokální klonické záchvaty. Frekvence záchvatů je na počátku onemocnění vysoká, kulminuje ve věku 1–4 roky. Záchvaty mají v dětství tendenci k dlouhému trvání, často se setkáváme rovněž se status epilepticus. K vyvolání záchvatů může vést zvýšení tělesné teploty při horečnatých onemocněních či v rámci zvýšené fyzické aktivity. Z dalších provokačních faktorů se uplatňují jak negativní, tak i pozitivní emoce (např. radost z Vánoc, narozeninového dortu, nové hračky) (Cardenal-Muñoz et al., 2022; Sullivan and Wirrell, 2023).

V dospělosti jsou dominujícím záchvatovitým typem konvulzivní záchvaty (generalizované tonicko-klonické, tonické nebo fokální záchvaty s přechodem do bilaterálně tonicko-klonických záchvatů), které se vyskytují u 90–100 % dospělých pacientů s DS. Ostatní typy záchvatů mohou být přítomny, ale jsou výrazně méně časté než v dětství. Myoklonické záchvaty, atypické absence či fokální záchvaty jsou v dospělosti popisovány jen u 20 % pacientů. Záchvaty mají tendenci ke kratšímu trvání, status epilepticus je v dospělosti méně častý (Cardenal-Muñoz et al., 2022; Sullivan et Wirrell, 2023).

K rozvoji záchvatů dochází typicky ve spánku a bývají vyvolány, stejně jako u dětí, zvýšením tělesné teploty (horečkou, zvýšenou teplotou okolí). Nicméně u dospělých může být nižší náchylnost k těmto provokačním faktorům než u dětí. I u dospělých s DS je zvýšené riziko mortality, včetně SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, náhlá neočekávaná úmrtí u epilepsie). V rámci

¹ V textu budeme používat firemní název Epidyolex. Toto rozhodnutí bylo učiněno z důvodu možné záměny s CBD, které je prodáváno v CBD obchodech. Jedná se o výrazně odlišné formy CBD, což vysvětlíme v příslušné podkapitole.

Obr. 1. Crouch gait



DS existuje shoda na vhodnosti informovat pečující o tomto zvýšeném riziku (Cardenal-Muñoz et al., 2022; Sullivan et Wirrell, 2023).

Pomocné vyšetřovací metody, EEG a magnetická rezonance (MRI), jsou necharakteristické, pro diagnostiku vlastního onemocnění nepřínosné. V EEG nacházíme zpomalení základní aktivity a interiktální epileptiformní výboje (IEDs), tyto mohou být generalizované, fokální nebo multifokální. MRI zobrazení mozku může být hodnoceno jako normální, může být přítomná mozková atrofie či hipokampální skleróza (HS) (Sullivan et Wirrell, 2023).

Opoždění kognitivního vývoje a poruchy chování

Intelekt se u pacientů s DS zhoršuje s narůstajícím věkem, přibližně 70–80 % pacientů v dospělosti dosahuje pásma středně těžké až těžké mentální retardace. Vyskytují se rovněž behaviorální poruchy, hyperaktivita nebo poruchy autistického spektra.

U všech pacientů s DS je ovlivněn i vývoj řeči, který odpovídá úrovni mentálního posti-

žení, nicméně je narušena artikulace, prosodie a ostatní složky řeči.

Do souvislosti s tíží mentální retardace bývají dávány následující faktory (1) frekvence, typ a tíže epileptických záchvatů, (2) vliv „zakázané medikace“ (především blokátorů natriových kanálů, viz dále), (3) typ a charakter mutace (Brown et al., 2020; Cardenal-Muñoz et al., 2022).

Motorické poruchy

Motorické poruchy v dospělosti představují významný problém. Ke zhoršování chůze dochází cca od 4 až 7 let věku, významná část pacientů je v dospělosti upoutána na invalidní vozík.

U dětí se od 4 let věku začíná objevovat tzv. crouch gait (přikrčená) chůze (Obr. 1). Jedná se o komplexní poruchu stoje a chůze. Hlavními rysy jsou zvýšení flexe v kyčelních a kolenních kloubech, v kotních je přítomná dorziflexe (Aljaafari et al., 2017).

Postupně se přidává mozečkový syndrom a parkinsonismus. Mozečkový syndrom se ob-

jevuje od útlého dětství. Parkinsonský syndrom se u pacientů s DS rozvíjí od dospělosti (19 let je udáváno jako dolní věková hranice). Pro pacienta může být zcela imobilizující, v malé skupině pacientů byl popsán dobrý efekt L-DOPA. Po podání L-DOPA došlo k obnovení schopnosti chůze u několika imobilních pacientů, což může být pro rodiče zcela zásadní (Fasano et al., 2014; Aljaafari et al., 2017).

Ve vyšším věku se u pacientů s DS setkáváme rovněž s abnormitami při držení těla, konkrétně s antecollis, chin on chest phenomena (hlava je držena v předklonu a má tendenci dotýkat se hrudníku) a kamptokormií (flexe v thorakolumbální oblasti výrazná při stoji a chůzi) (Obr. 2) (Fasano et al., 2014).

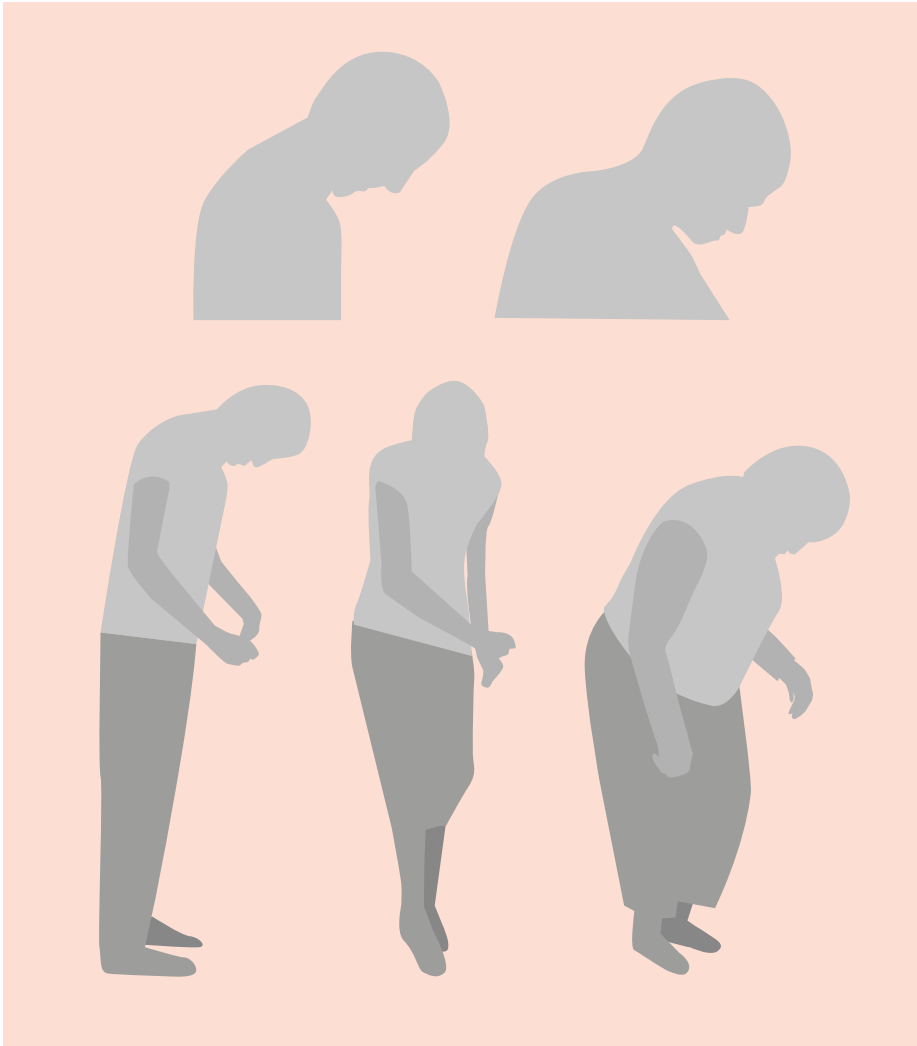
Motorické projevy přítomné u DS nejsou pravděpodobně podmíněny „pouze“ frekventními epileptickými záchvaty a užívanou ASM. Na jejich vzniku se z velké části podílí i charakter SCN1A mutace, tento gen je totiž exprimován i v oblasti bazálních ganglií, zde ovlivňuje fungování extrapyramidových okruhů (Aljaafari et al., 2017).

Poruchy spánku

Poruchy spánku rovněž doprovází DS v dospělém věku. Dospělí pacienti s DS mají poruchy spánku, obtížně usínají a spánek je přerušovaný. Rodiči je popisována špatná kvalita spánku. Existuje randomizovaná kontrolovaná studie studující efekt melatoninu na spánek u DS. Po podání melatoninu nebylo zjištěno zvýšené množství hodin spánku, nicméně ukazují se jisté klinické přínosy. Konkrétně se jednalo o zlepšení spánkového vzorce (pacienti usínali a probouzeli se v pravidelném čase; došlo ke snížení „excesů“, kdy pacienti usínali ve velmi pozdních hodinách) (Selvarajah et al., 2021).

Kardiální abnormity

Gen SCN1A, jehož mutace je spojena s DS, je zodpovědný za fungování sodíkového kanálu, který nacházíme jak v mozku, tak i v srdci. Právě alterace tohoto kanálu souvisí se změnami srdeční excitability způsobujícími kardiální abnormity (Frasier et al., 2018). V rámci DS se setkáváme s abnormitami ve funkci převodního systému srdce, v autonomní regulaci, v regulaci srdeční frekvence nebo s peri-iktálním prodloužením QT intervalu.

Obr. 2. Abnormity při držení těla – Antecollis, chin on chest phenomena a kamptokormie**Tab. 1.** Protizáchvatová medikace u syndromu Dravetové

Léky 1. volby	Léky 2. volby	Další možné alternativy	Nevhodné léky
Valproát Klobazam	ASM doporučená na základě RCT Stiripentol Fenfluramin Epidyolex Další ASM Topiramát Ketogenní dieta	Levetiracetam Brivaracetam Zonisamid Perampanel Ethosuximid VNS	Karbamazepin Eslikarbazepin Fenytoin Lamotrigin Gabapentin Pregabalin Lacosamid Vigabatrin

ASM – protizáchvatová medikace, RCT – randomizované klinické studie, VNS – stimulace vagového nervu; modifikováno dle Cross et al., 2020 a Strzelczyk et al., 2022

Všechny výše popsané abnormity mohou souviset se zvýšeným rizikem SUDEP u pacientů s DS (Cardenal-Muñoz et al., 2022).

Dravetové syndrom neepileptické projevy – shrnutí

Naprostá většina dospělých pacientů s DS trpí jinými obtížemi než jen epileptickými záchvaty. Nejčastěji jsou referovány problémy s učením (98 % nemocných). Velmi závažné jsou problémy s chůzí, které nacházíme u tří čtvrtin pacientů, přičemž u významné

části vedou k úplné nebo významné ztrátě mobility. Dále jsou – u více než poloviny nemocných – přítomny obtíže s vyjadřováním a poruchy chování. Z hlediska rodičů/pečovatelů mohou být tyto „nezáchvatové“ projevy hodnoceny jako významnější než vlastní epileptické záchvaty (Lagae et al., 2018; Cardenal-Muñoz et al., 2022).

Terapie epilepsie u DS

Epilepsie je u DS obtížně kompenzovatelná. U naprosté většiny pacientů léčíme kombi-

nací ASM (antiseizure medication, protizáchvatová medikace), nicméně ani tato často nevede k úplnému vymizení epileptických záchvatů.

Z výše uvedených důvodů při hodnocení efektu ASM u DS nehovoříme o šanci na bezzáchvatovost, ale o pravděpodobnosti na 50% redukci záchvatů. Při hodnocení účinnosti nových léků bereme do úvahy jejich pozitivní vliv na kognitivní schopnosti a behaviorální projevy (Cross et al., 2019; Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

V současnosti existuje doporučení pro léčbu pacientů s DS (Tab. 1) (Cross et al., 2019; Strzelczyk and Schubert-Bast, 2022):

První linií terapie představuje valproát a klobazam. V druhé linii se uplatňují specifické léky indikované pro tento syndrom, konkrétně se jedná o stiripentol (Diacomit), fenfluramin (Fintepla) a kanabidiol (Epidyolex). Pro podávání těchto ASM máme podporu v randomizovaných klinických studiích. Další alternativy představují clonazepam, topiramát a/nebo ketogenní dieta. Není vhodné kombinovat klobazam a klonazepam.

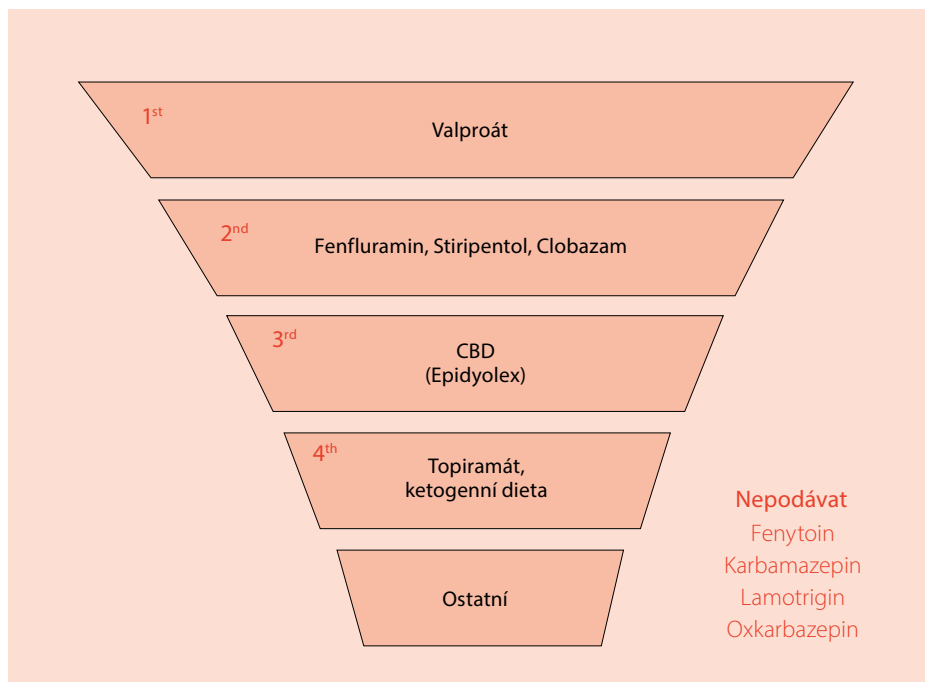
Ostatní léky vhodné pro terapii DS jsou levetiracetam, brivaracetam, zonisamid, ethosuximid, perampanel. Je možné zvážit i léčbu neurostimulační v podobě stimulace bloudivého nervu (VNS).

V rámci DS existuje i nevhodná ASM, jedná se o preparáty, které mohou zhoršovat jak epileptické záchvaty, tak současně i kognitivní, behaviorální nebo motorické projevy, z tohoto důvodu není jejich podávání u DS doporučováno. Skupina nevhodné ASM je představována především blokátory natriových kanálů.

Recentně bylo rovněž publikováno doporučení pro terapii DS, které je založeno na shodě mezi lékaři a rodiči/pečujícími o pacienty s DS (Obr. 3) (Wirrell et al., 2022). V rámci tohoto doporučení zůstává valproát na pozici léku první volby. Jako druhá volba je uváděn fenfluramin, stiripentol nebo clobazam. Lékem třetí line terapie je CBD (Epidyolex). Léky 4. linie jsou topiramát a ketogenní dieta. Ostatní ASM je doporučováno nasazovat později v průběhu onemocnění. Nevhodná medikace zůstává beze změny.

V dalším textu se soustředíme na 3 ASM, které mají prokázanu efektivitu u DS na zákla-

Obr. 3. Doporučení pro léčbu syndromu Dravetové – konsenzus lékařů a rodičů/pečujících o tyto pacienty – modifikováno dle Wirrell et al., 2006



dě randomizovaných klinických studií, jedná se o (1) stiripentol, (2) fenfluramin, (3) CBD (Epidyolex).

V současnosti neexistuje přímé srovnání efektivity a tolerability stiripentolu, fenfluraminu a CBD (Epidyolexu). V literatuře však bylo publikováno jejich nepřímé srovnání na základě analýzy jednotlivých studií (zde je nutné vzít v potaz, že musíme výsledky interpretovat s určitou rozvahou a odstupem). Nicméně se zdá, že fenfluramin a stiripentol jsou stejně efektivní stran redukce epileptických záchvatů. Nasazení CBD (Epidyolexu) vedlo k méně výrazné redukci záchvatů. Při hodnocení bezpečnostního profilu vyšel jako nejbezpečnější fenfluramin, jehož nasazení bylo spojeno s nejmenším množstvím nežádoucích účinků. Je jistě zajímavé, že autoři v rámci článku hodnotili i soticlestas, což je dosud autoritami neschválená ASM pro DS, a tento nový preparát se jeví jako velmi slibný (Wu et al., 2022).

Vzhledem k faktu, že se náš článek zaměřuje na dospělé pacienty s DS, budeme uvádět data z prací, které se věnují této populaci (Cross et al., 2019; Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

Stiripentol (Diacomit)

Stiripentol působí jako modulátor receptorů pro kyselinu gamma-aminomáselnou

(GABA A) (Fisher, 2009). Stiripentol se používá jako přídatná terapie k valproátu a klobazamu. Farmakokineticky potencuje jejich efekt, což může umožnit snížení dávek jak valproátu, tak i klobazamu. Po nasazení stiripentolu je nutné monitorovat sérové koncentrace valproátu, klobazamu a norklobazamu (aktivní metabolit klobazamu), ev. snížit jejich dávkování v případě rozvoje nežádoucích účinků.

Efekt stiripentolu byl jednoznačně prokázán u dětských pacientů s DS. U dospělých pacientů jsou data skromnější, většínou zahrnují pouze menší skupiny pacientů (Inoue et al., 2009; Balestrini et al., 2017).

Balestrini et al. (2017) hodnotili efekt stiripentolu u 13 dospělých pacientů s DS. Redukce záchvatů $\geq 50\%$ bylo dosaženo u 3 (23 %) po 36 měsících léčby.

Inoue a spoluautoři prováděli retrospektivní studii, soustředovali se na vliv stiripentolu na četnost klonických nebo generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Identifikovali celkem 25 pacientů s DS, 8 pacientů v rámci této studie představovalo starší podskupinu (8–22 let). V rámci této starší podskupiny měli 4 (50 %) pacienti vyšší než 50% redukci záchvatů, 1 pacient byl bez záchvatů. Při delším sledování mělo 5 (63 %) pacientů více než 50% redukci záchvatů. Nežádoucí účinky byly ztráta chuti

k jídlu, poruchy spánku, hyperaktivita, iritabilita nebo ataxie (Inoue et al., 2009).

Doporučovaná dávka stiripentolu u dětí je 50 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Nicméně ve studii, která sledovala děti léčené stiripentolem do dospělosti, museli autoři snížit dávku na 25–30 mg/kg tělesné hmotnosti/den (Chiron et al., 2018). V další studii, ve které byl stiripentol nasazován u 28 dospělých pacientů s DS, bylo dosaženo „pouze“ dávky 15 mg/kg tělesné hmotnosti/den. K této nižší dávce vedly nežádoucí účinky. Téměř u 80 % pacientů se objevily vysoké hodnoty amoniaku podmiňující rozvoj metabolické encefalopatie. Vysoké hodnoty amoniaku se podařilo snížit podáváním L-karnitinu v dávce 1 g/den, u jednoho pacienta byl L-karnitin podáván současně s lactulózou (Zulfiqar Ali et al., 2020). Hladiny L-karnitinu je možné vyšetřit cestou Ústavu dědičných a metabolických poruch v Praze, suplementaci lze zajistit touto cestou léčivým přípravkem s obsahem L-karnitinu (preskripce omezená na specializované pracoviště pro léčbu dědičných metabolických poruch). Další možností je zajistit suplementaci cestou potravinových doplňků s obsahem L-karnitinu (zde však není dohled na složení jednotlivých přípravků).

Fenfluramin (Fintepla)

Fenfluramin (Fintepla) má recentně v České republice schválenou úhradu v režimu centrového léku v indikaci přídatné léčby u DS a LGS u pacientů od 2 let věku.

Hlavní cesta působení fenfluraminu je modulace serotoninových receptorů (5HT-receptory) a sigma-1 receptorů. Byl prokázán pozitivní vliv fenfluraminu jak na frekvenci epileptických záchvatů, tak i na ostatní komorbidity pacientů (autismus, exekutivní funkce, SUDEP) (Martin et al., 2021).

V případě fenfluraminu závisí jeho dávkování na komedikaci pacienta (podávání bez stiripentolu a podávání se stiripentolem). V případě podávání bez stiripentolu je maximální dávka 26 mg/den, v případě současného podávání se stiripentolem se maximální dávka redukuje na 17 mg/den. Výše uvedené dávkování platí pro pacienty s hmotností > 37 kg (Guerrini et al., 2022). Předepisování fenfluraminu je t. č. v České republice vázáno na centra. V současnosti jsou schválená centra

OD 1. 12. 2023 HRAZENÁ ZE ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ!

MÉNĚ ZÁCHVATŮ, VÍČ ČASU NA HRANÍ.

FINTEPLA - NOVÝ STANDARD
KONTROLY ZÁCHVATŮ
PŘI SYNDROMU DRAVETOVÉ

Fintepla[®] ▼
(fenfluramin)
2,2 mg/ml perorální roztok

Mnohé rodiny žijící se syndromem Dravetové mohou zapomenout na koncept „běžného“ života. Frekvence a závažnost záchvatů znamená, že vztahy se těžko udržují, což vede k sociální izolaci dítěte i jeho rodičů.¹

Fintepla ▼ nabízí naději na svobodu od záchvatů, která by mohla potenciálně otevřít úplně nový svět těm, kteří žijí se syndromem Dravetové.



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Zkrácená informace o přípravku

Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok. Složení: Jeden ml obsahuje fenfluraminu 2,2 mg (ve formě fenfluraminu hydrochloridum). **Indikace:** Léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gastautovým syndromem jako přidatná terapie k dalším antiepileptikům u pacientů od 2 let. **Dávkování:** Podávání přípravku Fintepla má zahájit a dohlížet na něj lékař se zkušeností v léčbě epilepsie. **Syndrom Dravetové: Pediatrická populace (děti od 2 let) a dospělá populace: Bez stiripentolu:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Se stiripentolem:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - udržovací dávka 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - neuplatňuje se, maximální doporučená dávka - 17 mg (8,6 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Lennoxův-Gastautův syndrom:** Počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (udržovací dávka) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně. Plicní arteriální hypertenze. Období 14 dnů od podání inhibitorů monoaminooxidázy kvůli zvýšenému riziku serotoninového syndromu. **Zvláštní upozornění a opatření při používání: Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně a plicní arteriální hypertenze.** Vzhledem k hlášeným případům onemocnění srdečních chlopní, které mohly být způsobeny fenfluraminem ve vyšších dávkách podávaných k léčbě obezity u dospělých, se musí provádět monitorování srdce pomocí echokardiografie - více viz SmPC. **Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti.** Tělesnou hmotnost pacienta je třeba sledovat. Byl vytvořen program kontrolovaného přístupu za účelem 1) zabránění použití mimo indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti u obézních pacientů a 2) potvrzení, že předepisující lékaři byli informováni o nutnosti pravidelného monitorování srdce u pacientů užívajících přípravek Fintepla. **Somnolence.** Fenfluramin může způsobit somnolenci. **Sebevražedné chování a myšlenky.** U některých pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. **Serotoninový syndrom.** Stejně jako u jiných serotoninergních látek se může při léčbě fenfluraminem objevit serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zejména při souběžném užívání dalších serotoninergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů); látek, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou MAOI; nebo antipsychotik, která mohou ovlivnit serotoninální neurotransmiterové systémy. **Zvýšená frekvence záchvatů.** Stejně jako u jiných antiepileptik může při léčbě fenfluraminem dojít ke klinicky významnému zvýšení frekvence záchvatů, které může vyžadovat úpravu dávky fenfluraminu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo ukončení léčby fenfluraminem, pokud je poměr přínosů a rizik nepříznivý. **Cyproheptadin.** Cyproheptadin je silný antagonist serotoninových receptorů, a proto může snížit účinnost fenfluraminu. **Glaukom.** Fenfluramin může způsobit mydriázu a může urychlit rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem. U pacientů s akutním snížením zrakové ostrosti ukončete léčbu. Zvažte ukončení léčby, jestliže se objeví bolest oka a není možné zjistit jiný důvod. **Účinek induktořů CYP1A2 a CYP2B6.** Souběžně podávání

se silnými induktořmi CYP1A2 nebo CYP2B6 snižuje plazmatické koncentrace fenfluraminu, což může snížit účinnost fenfluraminu - více v SPC. **Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6.** Zahájení souběžné léčby může mít za následek zvýšenou expozici fenfluraminu. Je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků a může být zapotřebí snížit dávku. **Interakce:** Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného útlumu centrálního nervového systému - více v SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Fintepla v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. **Nežádoucí účinky: Syndrom Dravetové: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, horečka, únava, snížená hladina glukózy v krvi, abnormální echokardiogram, časté: bronchitida, abnormální chování, agresivita, agitace, insomnie, výkyvy nálad, ataxie, hypotonie, letargie, epileptický záchvat, status epilepticus, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina prolaktinu k krvi. **Lennoxův-Gastautův syndrom: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, zvracení, únava, časté: bronchitida, chřipka, pneumonie, epileptický záchvat, status epilepticus, letargie, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, zvýšená hladina prolaktinu v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pád. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření: do 3 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Chraňte před chladem nebo mrazem. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Lahvička obsahující 60 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 120 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 250 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. Lahvička obsahující 360 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Belgie **Registrační čísla:** EU/1/20/1491/001-004. **Datum revize textu:** 19. 3. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčby epileptických záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. **Přípravek Fintepla je předepisován a vydáván v souladu s programem kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla.**

Reference

1. Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2019;65:72-79.



Inspired by patients.
Driven by science.

jak pro obor dětské neurologie, tak i pro obor neurologie. V rámci oboru dětské neurologie byla schválena centra: FN Motol, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Brno, FN Ostrava a FN Plzeň. Pro obor neurologie byla schválena centra: FN Motol, FN u sv. Anny, FN Ostrava, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Plzeň, Ústřední vojenská nemocnice a Nemocnice Na Homolce. Existuje i návrh dalších center pro předpis fenfluraminu (tyto však zatím nejsou oficiálně schválena).

Je k dispozici evropská studie, která hodnotí efekt fenfluraminu u pacientů s DS v rámci programu časného přístupu (early access programme). Do této studie bylo zařazeno celkem 149 pacientů, z toho 24 dospělých (věk > 18 let). V rámci této studie více než polovina pacientů vykazovala významné (> 75 %) snížení epileptických záchvatů. Vzhledem k významnému efektu fenfluraminu byla u více než poloviny pacientů redukována komedikace ASM. K oběma popisovaným změnám došlo jak u dětských pacientů, tak i u dospělých. Jak jsme již zmiňovali v úvodu této kapitoly, pro hodnocení efektivity jednotlivých léků u DS je důležitý rovněž jejich vliv na ostatní charakteristiky pacientů (exekutivní funkce, poruchy chování). Autoři použili k hodnocení těchto proměnných škálu „Clinical Global Impression Scale“, hodnotící 3 proměnné: (1) tíži onemocnění, (2) celkové zlepšení, (3) index efektivity. U 61,5 % pacientů došlo k velmi významnému nebo významnému zlepšení. Toto zlepšení bylo přítomno napříč všemi věkovými skupinami, tj. i u dospělých nemocných (Guerrini et al., 2022).

LITERATURA

1. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia*. 2017;58(11):1807-1816. doi:10.1111/epi.13889.
2. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022;63(7):1761-1777. doi:10.1111/epi.17274.
3. Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022;7(1):11-26. doi:10.1002/epi4.12569.
4. Sullivan J, Wirrell EC. Dravet Syndrome as an Example of Precision Medicine in Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2023;23(1):4-7. doi:10.1177/15357597221106281.
5. Brown A, Arpone M, Schneider AL, et al. Cognitive, behavioral, and social functioning in children and adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107319. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107319.

Kanabidiol (Epidyolex)

V posledních několika letech se výrazně zvyšuje zájem o léčebné účinky konopí. Konopí obsahuje velké množství potenciálně účinných látek (v literatuře uváděn počet větší než 500). Z lékařského hlediska jsou nejznámější tetrahydrocannabinol (THC) a kanabidiol (CBD). Tetrahydrocannabinol je zodpovědný za psychoaktivní vlastnosti konopí. Kanabidiolu jsou připisovány protizánětlivé, antiemetické, antipsychotické a protizáchvatové vlastnosti. Epidyolex obsahuje více než 98 % CBD. Protizáchvatový účinek CBD není jednoznačně vysvětlen, pravděpodobně ovlivňuje neuronální excitabilitu prostřednictvím inhibice transportu adenosinu a působením na uvolňování glutamátu modulací intra- a extracelulárních cest kalcia (Arzimanoglou et al., 2020; Gray et Whalley, 2020).

Epidyolex je indikován nejen v léčbě DS, ale rovněž k léčbě záchvatů u pacientů s LGS a u tuberózní sklerózy. Je možné ho podávat jako adjuvantní terapii u pacientů starších 2 let. V indikaci DS a LGS má být podáván současně s clobazamem. Je doporučena udržovací dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, tato může být zvýšena individuálně až do maximální dávky 20 mg/kg tělesné hmotnosti/den (terapie DS a LGS) a 25 mg/kg tělesné hmotnosti/den (terapie tuberózní sklerózy) (Lattanzi et al., 2021). Jeho předepisování je rovněž vázáno na centra, jedná se o totožná centra jako pro předpis fenfluraminu.

Pokud se zaměříme na vliv Epidyolexu na frekvenci záchvatů, máme dostupná data u 152 dětí a dospělých léčených s DS nebo LGS (58 DS, 94 LGS). Tato data byla, stejně jako u fenfluraminu, získána v rámci programu

časného přístupu (early access programme). Čtvrtina pacientů (28 %) ukončila užívání Epidyolexu z důvodu nežádoucích účinků. Po 12 týdnech užívání bylo dosaženo 50% redukce u nejméně omezujících typů záchvatů (většinou se jednalo o motorické záchvaty) a 44% redukce všech epileptických záchvatů (Laux et al., 2019).

Závěr

Dravetové syndrom představuje geneticky podmíněné vzácné onemocnění rozvíjející se od časného dětství. Jedná se o onemocnění komplexní, které se projevuje nejen farmakorezistentní epilepsií, ale i postupným postižením kognitivních, motorických a autonomních funkcí s mentální disabilitou, poruchami chování, zhoršující se mobilitou a rizikem poruch srdečního rytmu. Onemocnění vede k závažnému narušení schopnosti pacientů fungovat v běžných denních aktivitách s pozvolnou progresí. Bez péče druhých osob se pacienti s DS neobjedou. Vzhledem k tomu, že se možnosti farmakoterapie rozšířily (stiripentol [Diacomit], fenfluramin [Fintepla] a CBD [Epidyolex]), je důležité na diagnózu DS pomýšlet a při klinickém podezření doplnit genetické vyšetření. U pacientů s potvrzeným DS může vést dosažení lepší kontroly záchvatů ke zlepšení mentálního stavu pacienta (obnovení sociálního kontaktu projevování radosti, zlepšení řeči), zmírnění progresu motorických poruch, snížení rizika úmrtí, pádu, poranění, redukci potřeby volání záchranné služby, hospitalizace, a tedy ke snížení zátěže zdravotního systému. V neposlední řadě dojde ke zlepšení kvality života celé rodiny.

yebeh.2020.107319.

6. Aljaafari D, Fasano A, Nascimento FA, et al. Adult motor phenotype differentiates Dravet syndrome from Lennox-Gastaut syndrome and links SCN1A to early onset parkinsonian features. *Epilepsia*. 2017;58(3):e44-e48. doi:10.1111/epi.13692.
7. Fasano A, Borlot F, Lang AE, et al. Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology*. 2014;82(24):2250-2251. doi:10.1212/WNL.0000000000000521.
8. Selvarajah A, Zulfiqar-Ali Q, Marques P, et al. A systematic review of adults with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021;87:39-45. doi:10.1016/j.seizure.2021.02.025.
9. Frasier CR, Zhang H, Offord J, et al. Channelopathy as a SU-DEP Biomarker in Dravet Syndrome Patient-Derived Cardiac Myocytes. *Stem Cell Reports*. 2018;11(3):626-634. doi:10.1016/j.stemcr.2018.07.012.

10. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, et al. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):63-72. doi:10.1111/dmcn.13591.
11. Cross JH, Caraballo RH, Nababout R, et al. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia*. 2019;60 Suppl 3:S39-S48. doi:10.1111/epi.16334.
12. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs*. 2022;36(3):217-237. doi:10.1007/s40263-022-00898-1.
13. Wu J, Zhang L, Zhou X, et al. Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:980937. doi:10.3389/fphar.2022.980937.

14. Fisher JL. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA(A) receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):190-197. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.004.
15. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2009;50(11):2362-2368. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02179.x.
16. Chiron C, Helias M, Kaminska A, et al. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? *Epilepsia*. 2018;59(9):1705-1717. doi:10.1111/epi.14536.
17. Zulfiqar Ali Q, Marques P, Selvarajah A, et al. Starting stiripentol in adults with Dravet syndrome? Watch for ammonia and carnitine. *Epilepsia*. 2020;61(11):2435-2441. doi:10.1111/epi.16684.
18. Martin P, Reeder T, Sourbron J, et al. An Emerging Role for Sigma-1 Receptors in the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8416. doi:10.3390/ijms22168416.
19. Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano A, et al. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia Open*. 2022;7(4):578-587. doi:10.1002/epi4.12624.
20. Arzimanoglou A, Brandt U, Cross JH, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020;22(1):1-

14. doi:10.1684/epd.2020.1141.

21. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020;22(S1):10-15. doi:10.1684/epd.2020.1135.

22. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021;35(3):265-281. doi:10.1007/s40263-021-00807-y.

23. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res*. 2019;154:13-20. doi:10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015.

ON-LINE KURZ

Zaostřeno na syndrom Dravetové

OBSAH KURZU

- ▶ **Co víme o syndromu Dravetové u dospělých?** – prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
- ▶ **Na co ještě myslet u dětí?** – MUDr. Martin Kudr, Ph.D.
- ▶ **Cesta k diagnóze – dialog s genetikem** – MUDr. Katalin Štěrbová
- ▶ **Cesta k diagnóze – dialog s genetikem** – MUDr. Jana Zárubová
- ▶ **Cesta k diagnóze – dialog s genetikem** – MUDr. Markéta Vlčková, Ph.D.
- ▶ **Mechanismus účinku a protizáchvatová aktivita fenfluraminu** – MUDr. Ondřej Horák, doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

ODBOBNÝ GARANT:

doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s I. neurologickou klinikou LF MU
a FN u sv. Anny

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

květen 2024 až duben 2025

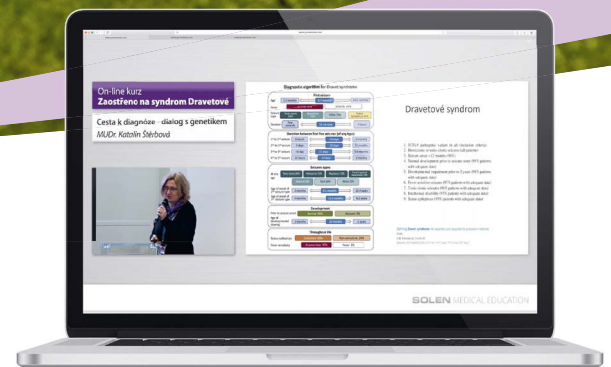
dostupný na
online.solen.cz



ZLATÝ
PARTNER



Inspired by patients.
Driven by science.



Nové možnosti léčby spektra ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

Neurologická klinika UPJŠ LF a UN L. Pasteura, Košice

V článku sa uvádza prehľad súčasného stavu poznatkov o imunoterapii spektra ochorení neuromyelitis optica (NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders). Zneschopnenie pri NMOSD je následkom atakov a relapsov choroby, na ktoré sa sústreďuje liečba. Diagnostickým biomarkerom ochorenia sú autoprotilátky proti aquaporínu 4 (AQP4-IgG), ktoré zohrávajú dôležitú úlohu v patogenéze poškodenia astrocytov. Nedávny pokrok v chápaní NMOSD viedol k vývoju nových terapií a overeniu ich účinnosti v randomizovaných kontrolovaných štúdiách. Pre pacientov s pozitívnymi protilátkami proti AQP4 boli schválené nové imunoterapie, ktoré majú potenciál znížiť aktivitu ochorenia redukciami relapsov, sú to ekulizumab, ravulizumab, inebilizumab a satralizumab.

Kľúčové slová: spektrum ochorení neuromyelitis optica, protilátky aquaporín 4 (AQP4), imunoterapia, dlhodobá liečba.

New treatment options for Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)

The article provides an overview of the current state of knowledge about neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) immunotherapy. Therapy focuses on the relapses that determine disability in NMOSD. Autoantibodies against aquaporin 4 (AQP4-IgG) are a diagnostic biomarker of the disease and have an important role in the pathogenesis of damage to astrocytes. Recent advances in the understanding of NMOSD have led to the development of new therapies and validation of their effectiveness in randomized controlled trials. New immunotherapies have been approved for patients with positive AQP4-IgG antibodies, with the potential to reduce the number of relapses, namely eculizumab, ravulizumab, inebilizumab and satralizumab.

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), aquaporin-4 (AQP4) antibodies, immunotherapies, long-term management.

Úvod

Neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (NMOSD) je autoimunitné ochorenie CNS sprostredkované protilátkami proti aquaporínu 4 (AQP4), vodnému kanálu exprimovanému na astrocytoch. Väzba protilátok na AQP4 spôsobuje cytotoxicitu závislú od komplementu, vzniká zápal a demyelinizácia. Klinická náprava po atakoch býva neúplná, čo vedie často k ťažkému ireverzibilnému postihnutiu (Kim et Kim, 2022). NMOSD postihuje v Európskej únii približne 1 – 2 osoby zo 100 000 ľudí, preva-

žuje postihnutie žien (90 %). Prvé prejavy sa manifestujú medzi 32. až 40. rokom a väčšina pacientov má relabujúci priebeh choroby (80 – 90 %). NMOSD charakterizujú zápalové lézie postihujúce najmä zrakový nerv (optická neuritída), miechu (myelitída) a mozgový kmeň. Okolo 80 % pacientov s NMOSD má pozitívne protilátky proti AQP4 (AQP4-IgG). Diagnostika NMOSD sa opiera o diagnostické kritériá z roku 2015 (Wingerchuk et al., 2015). Bez liečby hrozí vysoké riziko ťažkej invalidity pacienta, ale kauzálna definitívna terapia

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):224-229

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.025>

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 19. 4. 2024

prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

jarmila.szilasiova@upjs.sk

zatiaľ neexistuje. Ako off-label liečba sa na prevenciu relapsov pri NMOSD používajú imunosupresíva ako azatioprin, mykofenolát mofetil a rituximab, ale ich účinnosť je nedostatočná a majú mnoho vedľajších účinkov (Giovannelli et al., 2021). V júli 2023 boli publikované odporúčania využitia nových liekov pre NMOSD podľa konsenzu expertov skupiny NEMOS (The Neuromyelitis Optica Study Group) (Kümpfel et al., 2023). Nedávno ukončené klinické štúdie ukázali vysokú účinnosť a dobrú bezpečnosť monoklonových protilátok zameraných na B bunky, receptor interleukínu-6 (IL-6R) a komplement.

FDA schválila prvé tri imunoterapie pre pacientov s NMOSD s pozitívou protilátok AQP4-IgG: ekulizumab v roku 2019, inebilizumab v júni 2020 a satralizumab v auguste 2020 (Cree et al., 2019; Pittock et al., 2019; Traboulsee et al., 2020; Yamamura et al., 2019). V Japonsku bol v júni 2022 pre NMOSD schválený rituximab (Tahara et al., 2020). V júni 2021 EMA schválila satralizumab, v apríli 2022 inebilizumab a v máji 2023 ravulizumab na liečbu pacientov NMOSD s pozitívou protilátok AQP4-IgG.

Liečba NMOSD

V liečbe akútneho ataku NMOSD sú indikované vysoké dávky glukokortikoidov a plazmaferéza/aféza (Kleiter et al., 2016; Siritho et al., 2021). Iné terapie v liečbe atakov sú intravenózne imunoglobulíny, včasná liečba anti-CD20 a včasná antikomplementová liečba (prípadové štúdie), skúmajú sa protilátky proti neonatálnemu Fc receptoru (Lin et al., 2021; Wang et al., 2022). Odporúčania na liečbu ataku NMOSD podľa skupiny NEMOS sú uvedené v Tabuľke 1 (Kümpfel et al., 2023).

Prevencia relapsov

Klinické postihnutie pri NMOSD je výsledkom neúplnej nápravy po atakoch, preto je liečba cielená na ich prevenciu (Kleiter et al., 2016). Obzvlášť vysoké riziko relapsu je v prvom roku choroby. Do roku 2019 boli odporúčania na dlhodobú liečbu NMOSD založené najmä na retrospektívnych štúdiách, sériách prípadov a otvorených štúdiách bez schválených imunoterapií. Sérostatus protilátok proti AQP4-IgG sa v liečebných algoritmoch nezohľadňoval. V imunopatogenéze NMOSD je dôležitá aktivácia systému kom-

plementu, dôležitú úlohu majú B bunky nielen prostredníctvom plazmablastov expanziou a produkciou autoprotilátok, ale aj prostredníctvom nerovnováhy v pro- a protizápalových funkciách B buniek, interleukín-6 (IL-6) stimuluje diferenciáciu naivných T buniek na prozápalové bunky TH17 a produkciu protilátok AQP4-IgG. U pacientov s NMOSD s protilátkami AQP4-IgG boli od roku 2019 schválené štyri terapie, ekulizumab, inebilizumab, satralizumab a ravulizumab, v Japonsku v roku 2022 rituximab (Tabuľka 1) (Kümpfel et al., 2023).

B bunkové terapie

Rituximab

Jedným z efektívnych mechanizmov účinnej liečby NMOSD je deplécia B buniek prostredníctvom monoklonálnych protilátok anti-CD20, čo potvrdzuje i viac ako 15-ročné používanie rituximabu pri NMOSD (Cree et al., 2005). Rituximab je chimérická monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na CD20-pozitívne B bunky a vedie k ich deplécii. Jeho klinická účinnosť pri NMOSD bola preukázaná v rôznych retrospektívnych i prospektívnych štúdiách vrátane AQP4-IgG pozitívnych a negatívnych pacientov, so znížením miery atakov o viac ako 80 % (Damato et al., 2016). Nedávna randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia z Japonska (RIN-1) potvrdila účinnosť rituximabu pri AQP4-IgG pozitívnej NMOSD a rituximab bol v Japonsku schválený na liečbu NMOSD (Tahara et al., 2020). V Európe a USA sa používa ako terapia off-label.

Inebilizumab

Inebilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1, ktorá vedie k deplécii CD19 pozitívnych B buniek vrátane subpopulácií plazmatických buniek produkujúcich autoprotilátky. Údaje z fázy III randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie (N-Momentum) a jej otvorenej predĺženej fázy (medián 4,5 roka) ukázali, že inebilizumab významne znížil mieru atakov u pacientov s NMOSD v porovnaní s placebom a znížil riziko progresie disability potvrdennej po 3 mesiacoch (Cree et al., 2019; Rensel et al., 2022) (Tabuľka 2). Protilátky proti inebilizumabu nemali vplyv na účinnosť lieku. Vedľajšie účinky liečby zahŕňali infekcie

a reakcie súvisiace s infúziou, hlavne pri prvej infúzii, a boli mierne až stredne závažné. Neboli hlásené žiadne prípady oportúnnej infekcie alebo reaktívacie vírusových infekcií. Dvaja pacienti zomreli počas otvorenej fázy štúdie: jeden pacient v skupine s placebom zomrel na respiračné zlyhanie spôsobené relapsom NMOSD, druhý bol pacient v skupine s inebilizumabom a zomrel na dysfunkciu CNS neznámej príčiny. Možné nežiaduce účinky sú hypogamaglobulinémia a zvýšené riziko infekcie vrátane reaktívacie hepatitídy B a tuberkulózy a PML. FDA schválila inebilizumab v roku 2020 na liečbu dospelých pacientov s AQP4-IgG pozitívnu NMOSD, v Európe v roku 2022 (ako monoterapiu).

Inhibícia komplementu

Účinnou liečbou v prevencii relapsov NMOSD je inhibícia komplementovej kaskády C5 liekmi ekulizumab a ravulizumab (Asavapanumas et al., 2021).

Ekulizumab

Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na komplementový proteín C5, bráni jeho štiepeniu a tým zabraňuje vytvoreniu komplexu terminálneho komplementu. Pôvodne bol vyvinutý na reumatologické ochorenia a schválený na liečbu paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (PNH), atypický hemolytický uremický syndróm (aHUS) a myasténiu gravis. Účinnosť a bezpečnosť ekulizumabu bola hodnotená v štúdiu PREVENT (ECU-NMO-301 – dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy III) so 143 pacientmi s NMOSD s pozitívou AQP4-IgG v porovnaní s placebom. Pacienti mali povolenú základnú imunosupresívnu terapiu s výnimkou rituximabu a mitoxantrónu. Liečba ekulizumabom významne znížila riziko atakov NMOSD v porovnaní s placebom (Palace et al., 2021; Wingerchuk et al., 2021). V otvorenej predĺženej fáze štúdie (ECU-NMO-302) 96 % z 33 pacientov na monoterapii ekulizumabom zostalo bez relapsu počas 192 týždňov. Ekulizumab má rýchly nástup účinku. Priležitostne sa vyskytli protilátky proti ekulizumabu, ale neovplyvnili jeho účinnosť (Wingerchuk et al., 2021). Výsledky štúdie s 55 pacientmi liečenými ekulizumabom v Nemecku a Rakúsku ukázali, že počas strednej fázy pozorovania

Tab. 1. Odporúčania na liečbu NMOSD podľa skupiny NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group) (Kümpfel et al., 2023)

<p>Liečba ataku</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Liečba ataku NMOSD sa má začať čo najskôr ■ Po liečbe ataku (terapia vysokými dávkami glukokortikoidov a/alebo terapia aferézou) sa má perorálne znižovanie dávky glukokortikoidov dodržiavať až 3 – 6 mesiacov*, aby sa zabránilo následným atakom, najmä na začiatku alebo pri zmene dlhodobej imunoterapie ■ Pacienti, ktorí nevykazujú dostatočné zlepšenie po vysokých dávkach glukokortikoidov, by mali začať včas liečbu aferézou ■ Liečba aferézou môže byť prvou voľbou u pacientov s: <ul style="list-style-type: none"> ■ nedostatočnou odpoveďou na glukokortikoidy počas predchádzajúcich atakov ■ dostatočnou odpoveďou na liečbu aferézou počas predchádzajúcich atakov ■ ťažkou myelitídou ■ Ako terapia aferézou sa môže použiť výmena plazmy alebo imunoabsorpcia ■ U pacientov s ťažkými atakmi môže byť použitá súbežne liečba vysokými dávkami glukokortikoidov a aferéza <p><i>*Trvanie nízкодávковой prídavnej liečby glukokortikoidmi závisí od stavu protilátok AQP4-IgG, aktivity ochorenia, spôsobu účinku a očakávaného času nástupu účinku následnej imunoterapie na prevenciu relapsu</i></p>
<p>Dlhodobá liečba</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dlhodobá imunoterapia musí byť odporúčaná pacientom s NMOSD s pozitívnymi AQP4-IgG už po prvom ataku ■ U pacientov, ktorí sú stabilní na terapiách off-label a nemajú žiadne významné vedľajšie účinky, nie je potrebné prejsť na inú liečbu ■ Môžu sa použiť konvenčné imunosupresívne terapie (azatiopín, mykofenolát mofetil, perorálne glukokortikoidy), ale považujú sa za menej účinné ako biologická liečba ■ Nízke dávky glukokortikoidov sa nemajú používať ako monoterapia na prevenciu atakov, pokiaľ nie sú dostupné žiadne iné možnosti
<p>Dlhodobá liečba pri AQP4-IgG pozitívnej NMOSD: iniciácia a výberové kritériá</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Ekulizumab/ravulizumab, inebilizumab, rituximab, satralizumab a tocilizumab sú vysokoúčinné terapie pre AQP4-IgG pozitívnu NMOSD. Kým neexistujú dôkazy preukazujúce signifikantne nadradenosť jedného lieku nad iným, každý je vhodný pre inú klinickú potrebu a situáciu ■ Dlhodobá imunoterapia pri AQP4-IgG pozitívnych NMOSD by mala byť iniciovaná jednou z monoklonálnych protilátok ekulizumab/ravulizumab, inebilizumab, rituximab alebo satralizumab, kedykoľvek sú dostupné ■ Pri výbere imunoterapie by sa mali zvážiť faktory, ako je závažnosť ataku, úprava po ataku, účinnosť, nástup účinku, komorbidity, vedľajšie účinky/bezpečnosť/úmrtnosť súvisiaca s liekom, vek, plánované rodičovstvo, preferencie pacienta, adherencia, klinická účinnosť a dostupnosť/náklady ■ Dlhodobá imunoterapia monoklonálnymi protilátkami by sa mala začať ako monoterapia, pokiaľ si komorbidity nevyžaduje kombináciu s klasickými imunosupresívnymi terapiami* <p><i>*Toto neovplyvňuje odporúčanie nízkych dávok perorálnych glukokortikoidov ako perorálneho znižovania dávok po liečbe ataku a ako premostujúcej terapie pri zmene imunoterapie</i></p>
<p>Dlhodobá liečba pri dvojito séronegatívnej NMOSD</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Výskumné štúdie by sa mali zamerať na odhalenie významu „skutočnej“ dvojito negatívnej NMOSD, ktorý zostáva dodnes neznámy ■ Dlhodobá imunoterapia pri dvojito negatívnej NMOSD by sa mala začať po druhom ataku alebo po závažnom prvom ataku ■ Liečby prvej línie pri dvojito negatívnej NMOSD sú klasické imunosupresívne terapie alebo rituximab, v závislosti od charakteristík pacienta. V prípade zlyhania liečby je vhodné zvážiť liečbu rituximabom, kombinovanou liečbou, tocilizumabom alebo inou experimentálnou terapiou
<p>Dlhodobá liečba a algoritmus zmeny liečby</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ V prípade zlyhania liečby klasickými imunosupresívmi je potrebné prejsť na monoklonálne protilátky ■ V prípade zlyhania liečby monoklonálnou protilátkou sa má liečba zmeniť na inú monoklonálnu protilátku s odlišným mechanizmom účinku ■ Interval medzi terapiami by mal byť čo najkratší, so zohľadnením charakteru účinku a latencie nástupu účinku následnej terapie, ako aj potenciálnych nežiaducich účinkov vyplývajúcich z prekryvania sa rozdielných terapií ■ Pri zmene imunoterapie by sa mala uskutočniť preklenovacia liečba nízkymi dávkami perorálnych glukokortikoidov 3 až 6 mesiacov, v závislosti od mechanizmu účinku a nástupu účinku následnej terapie, pretrvávania účinku predchádzajúcej terapie, aktivity ochorenia, komorbidity a vedľajších účinkov
<p>Trvanie dlhodobej liečby</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Imunoterapia má pokračovať pri stabilnom stave u AQP4-IgG pozitívnych pacientov s NMOSD, pacienti musia byť starostlivo sledovaní, ak je liečba dočasne alebo trvalo prerušená z dôvodu vedľajších účinkov alebo z rozhodnutia pacienta. U dvojito negatívnych pacientov s NMOSD, ktorí sú stabilní viac ako 5 rokov, možno zvážiť prehodnotenie imunoterapie ■ Výskumné štúdie by sa mali zamerať na skúmanie významu séroreverzie na séronegativitu, ktorá je dodnes neznáma
<p>Dlhodobá liečba a tehotenstvo</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Pacientky v reprodukčnom veku s AQP4-IgG pozitívnou NMOSD musia byť včas informované o možnosti plánovania rodiny, o rizikách a výhodách tehotenstva a imunoterapie počas tehotenstva ■ Tehotenstvo sa má plánovať počas stabilnej fázy choroby ■ Teratogénnym liekom, ako je mykofenolát mofetil alebo metotrexát, sa treba vyhnúť u pacientky vo fertilnom veku a nahradiť ich pred tehotenstvom bezpečnejšími možnosťami liečby ■ Dlhodobá imunoterapia sa nemá prerušiť alebo odložiť z dôvodu želaného tehotenstva ■ Liečba monoklonálnou protilátkou (ekulizumab/ravulizumab, rituximab, tocilizumab)* alebo azatiopínom má pokračovať počas tehotenstva. Rozhodnutie, ktorý z týchto liekov bude podávaný počas tehotenstva, by sa malo zakladať na faktoroch, ako sú napr. počas rozpadu lieku, trvanie účinku, riziko relapsu choroby po vysadení, pomer riziko/benefit, preferencie pacientky a dostupnosť ■ Pacientky, ktoré pokračujú v liečbe počas tehotenstva, musia byť dôkladne poučené o možných rizikách vrátane infekcií. Prísne hodnotenie pomeru rizika a prínosu liečby sa musí vykonať pred otehotnením a matka a plod sa majú dôsledne sledovať počas tehotenstva a po pôrode ■ Vzhľadom na obmedzené údaje o použití monoklonálnych protilátok počas gravidity by sa mal u pacientok, ktoré plánujú otehotnieť, uprednostniť rituximab ■ Pacientky so stabilným ochorením pri liečbe azatiopínom, ktoré otehotnejú, majú pokračovať v liečbe ■ Ak dôjde k expozícii liekom namiereným proti B bunkám, počas tehotenstva by sa malo vykonať vyšetrenie počtu lymfocytov a B buniek u novorodenca (pupočnická krv) ■ Ak liečba monoklonálnou protilátkou pokračuje aj počas tehotenstva, načasovanie očkovania živými oslabenými vakcínami treba prediskutovať s pediatriami a opatrne plánovať ■ V prípade prerušenia liečby počas tehotenstva by sa mala skoro po pôrode obnoviť dlhodobá imunoterapia <p><i>*Na základe aktuálne dostupných údajov</i></p>
<p>Očkovanie</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ U pacientov s aktívnou NMOSD sa nemá odkladať začatie liečby z dôvodu neúplného stavu očkovania. Očkovanie by sa malo aktualizovať podľa národných odporúčaní a noriem čo najskôr ■ Výskumné štúdie by sa mali zamerať na hodnotenie vplyvu očkovania na priebeh ochorenia a odpoveď na očkovanie počas dlhodobej imunoterapie u pacientov s NMOSD

Tab. 2. Prehľad selektívnych imunosupresív pre NMOSD

	Satralizumab	Ekulizumab	Ravulizumab	Inebilizumab
Cieľ	IL-6R	Komplement C5	Komplement C5	CD19+ Ly
Charakteristika	Humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na membránovo viazané aj rozpustné receptory IL-6 a zabraňuje väzbe IL-6, čím blokuje signálne dráhy IL-6, ktoré sa podieľajú na zápale	Humanizovaná rekombinantná monoklonálna protilátka IgG2/4k, ktorá sa viaže na ľudský proteín komplementu C5 a inhibuje aktiváciu terminálneho komplementu	Monoklonálna protilátka IgG2/4K, ktorá sa špecificky viaže na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a (prozápalový anafylatoxín) a C5b (iniciačná subjednotka membránolytického komplexu [MAC alebo C5b-9]) a zabraňuje vzniku C5b-9	Monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na CD19, čo je antigén na bunkovom povrchu prítomný na pre-B a zreľých B bunkových lymfocytoch vrátane plazmablastov a niektorých plazmatických buniek
Klinické štúdie	SAkuraSKY (vek 12 – 74 rokov) N = 83 55 AQP4 pozit., 28 AQP4 negat. SakuraStar (vek 18 – 74 rokov) N = 95 64 AQP4 pozit., 31 AQP4 negat. (Yamamura et al., 2019; Traboulsee et al., 2023)	PREVENT (vek ≥ 18 rokov) N = 143 AQP4 pozit. (Pittock et al., 2019; Wingerchuk et al., 2021)	ALXN1210-NMO-307 (vek ≥ 18 rokov) N = 58 AQP4 pozit. (Pittock et al., 2023)	N-Momentum (vek ≥ 18 rokov) N = 230 213 AQP4 pozit., 17 AQP4 negat. (Cree et al., 2019; Bennet et al., 2022)
Redukcia rizika relapsu (%)	78 % redukcia relapsov vs. placebo (AQP4 pozit.) 74 % redukcia relapsov vs. placebo celá kohorta	94,2 % redukcia relapsov vs. placebo	98 % redukcia relapsov vs. placebo	77 % redukcia relapsov vs. placebo (AQP4 pozit.) 73 % redukcia relapsov vs. placebo (AQP4 negat.)
Spôsob podávania	SC: týždeň 0, 2, a 4, potom každé 4 týždne	IV: 4 dávky týždenne, potom každé 2 týždne	IV: deň 1 a 15, potom každých 8 týždňov	IV: deň 1 a 15, potom každých 6 mesiacov
Pozitivita AQP4-IgG v kohorte pacientov	SAkuraSKY: 66 % AQP4 pozit., 34 % AQP4 negat. SAkuraStar: 65 % AQP4 pozit., 35 % AQP4 negat.	100 % AQP4 pozit.	100 % AQP4 pozit.	92 % AQP4 pozit. 8 % s AQP4 negat.
Pozorované nežiaduce účinky	Infekcie Reakcia spojená s injekciou Hepatotoxická Leukopénia, pokles neutrofilov Bolesti hlavy Artralgie	Bolesti hlavy Meningokoková infekcia (odporúčaná vakcinácia) Leukopénia, anémia Reakcia spojená s infúziou	Bolesti hlavy Meningokoková infekcia (odporúčaná vakcinácia) Infekcie horných dýchacích ciest Hnačka	Infekcie Reakcia spojená s infúziou Reaktivácia hepatitídy B Hypogamaglobulinémia
Terapeutické indikácie pri NMOSD	V monoterapii alebo v kombinácii s IST na liečbu NMOSD u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4	Dospelí s MOSD s relapsovým priebehom ochorenia, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4 (potrebná vakcinácia proti <i>Neisseria meningitidis</i>)	Dospelí s NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4	Dospelí s NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4

AQP4 – aquaporín 4, IL-6R – interleukín-6 receptor, IV – intravenózne, SC – subkutánne, IST – imunosupresívna terapia, NMOSD – neuromyelitis optica spectrum disorder

14,6 mesiaca boli všetci pacienti bez atakov (Ringelstein, 2022). Štúdia s ekulizumabom v Japonsku u 147 pacientov (NMOSD s pozitívnymi AQP4-IgG) ukázala podobnú účinnosť v prevencii relapsov a bezpečnosti ako štúdia PREVENT (Nakashima et al., 2023). Údaje o dlhodobej bezpečnosti ekulizumabu pri NMOSD sú primárne odvodené od iných indikácií. Ekulizumab zvyšuje riziko vzniku meningokokovej a enkapsulovanej bakteriálnej infekcie. V štúdiu PREVENT boli pacienti pred podaním lieku očkovaní proti *Neisseria meningitidis* a neboli hlásené žiadne infekcie *N. meningitidis* (Pittock et al., 2019).

Ekulizumab bol schválený EMA v krajinách Európskej únie 4. 9. 2019 pre pacientov s recidivujúcim priebehom ochorenia, t.j. po druhom ataku, FDA schválila liek v roku 2019 pre dospelých pacientov s NMOSD s pozitívnymi protilátkami AQP4-IgG, v Japonsku bol schválený v roku 2019. Na Slovensku sa ekulizumab dostáva do úhradového systému od 1. 6. 2024 pre indikácie NMOSD a gMG.

Ravulizumab

Ravulizumab je monoklonálna protilátka proti komplementovému faktoru C5, schválený bol na liečbu PNH v roku 2018, aHUS

a myasténie gravis (Lin et al., 2021). Účinnosť ravulizumabu sa hodnotila v otvorenej klinickej štúdiu u 58 pacientov s NMOSD s pozitívnymi AQP4-IgG (ALXN1210-NMO-307), jednak v monoterapii (51,7 %), alebo v kombinácii s imunosupresívami (IST) (kortikosteroidy, azatioprín, mykofenolát mofetil, takrolimus). Výsledky ukázali, že pacienti liečení ravulizumabom s alebo bez súbežnej IST nemali relaps (priemerné sledovanie 90,93 týždňov). Multicentrická otvorená štúdia fázy III (CHAMPION-NMOSD; NCT04201262) porovnávala pacientov s NMOSD a pozitívitou AQP4-IgG na liečbe ravulizumabom so skupinou s pla-

cebom zo štúdie PREVENT (Pittock et al., 2023). U žiadneho pacienta v skupine s ravulizumabom v porovnaní s placebom po najmenej 50 týždňoch liečby nedošlo k relapsu. Neboli hlásené žiadne úmrtia. V skupine s ravulizumabom bola hlásená infekcia *N. meningitidis* u dvoch očkovaných pacientov – obaja sa úplne zotavili bez následkov. Nástup účinku je rýchly a protilátky proti ravulizumabu boli zatiaľ pozorované len u pacientov s myasténiou gravis. Inhibícia komplementu zvyšuje riziko infekcie enkapsulovanými baktériami, preto je potrebné očkovanie proti meningokokom aspoň 2 týždne pred začatím liečby ravulizumabom (Tabuľky 1 a 2). Dlhodobé údaje o ravulizumabe zatiaľ nie sú k dispozícii. EMA schválila ravulizumab na liečbu dospelých pacientov s NMOSD s protilátkami AQP4-IgG.

Blokáda receptora interleukínu-6

Tocilizumab

Tocilizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 namierená proti receptoru IL-6 (IL-6R). Kazuistiky a série prípadov ukázali, že tocilizumab znižuje riziko relapsov a tiež môže zlepšiť neurologické postihnutie u pacientov s NMOSD. V štúdiu TANGO (otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy II) tocilizumab významne znížil riziko relapsu v porovnaní s azatioprínom pri vysokoaktívnej NMOSD (Zhang et al., 2020). Výskyt vážnych nežiaducich prejavov bol nižší v skupine s tocilizumabom ako v skupine s azatioprínom. Boli zaznamenané dve úmrtia, jedno na tocilizumabe a jedno na azatiopríne, oba prípady boli klasifikované ako nesúvisiace s liečbou (Zhang et al., 2020). Údaje o tocilizumabe ako liečbe prvej línie pri NMOSD sú vzácne a tocilizumab nebol schválený pre NMOSD. V prípadových štúdiách sa úspešne použil tocilizumab ako záchranná terapia u pacientov s agresívnou NMOSD, u ktorých zlyhali iné liečby vrátane rituximabu (Ringelstein et al., 2015). Nástup účinku je po niekoľkých týždňoch. Jedna štúdia skúmajúca liečbu tocilizumabom do 2 týždňov po ataku NMOSD ukázala priaznivý efekt na priebeh ochorenia, avšak údaje o dlhodobom používaní tocilizumabu pri NMOSD sú vzácne a dostupné v iných indikáciách. Vedľajšie účinky sú

podobné ako pri satralizumabe (nasledujúci odsek), zahŕňajú aj riziko divertikulitídy a gastrointestinálnych perforujúcich komplikácií (Zhang et al., 2020).

Satralizumab

Satralizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2 zacielená na IL-6R. Účinnosť a bezpečnosť lieku sa hodnotila v dvoch klinických štúdiách, SAKuraStar (ako monoterapia v porovnaní s placebom) a SAKuraSky (ako prídavná liečba k perorálnemu imunosupresívu). Satralizumab bol účinný u pacientov s NMOSD s pozitívou AQP4-IgG, ale nie u pacientov s negatívnou AQP4-IgG (Traboulsee et al., 2020; Yamamura et al., 2019). Protilátky proti satralizumabu sa vyskytli vo významnom počte pacientov, ale nemali vplyv na účinnosť lieku. Nástup účinku satralizumabu je v priebehu 8 – 12 týždňov. Údaje o dlhodobej účinnosti dostupné z otvorených predĺžených štúdií SAKuraSky a SAKuraStar (111 AQP4-IgG pozitívnych pacientov liečených satralizumabom v priemere 4,4 roka) ukázali, že viac ako 70 % pacientov zostalo bez atakov, 90 % bez závažných atakov a viac ako 85 % nemalo zhoršenie v EDSS. Neboli hlásené žiadne úmrtia (Yamamura et al., 2022). Pri liečbe satralizumabom je zvýšené riziko infekcie vrátane závažných a potenciálne smrteľných, ako je hepatitída B a reaktivácia tuberkulózy.

Satralizumab bol schválený v Kanade na liečbu AQP4-IgG pozitívnych pacientov s NMOSD u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a viac (2020), v USA (2020), Japonsku (2020), Južnej Kórei (2021) a Európe (tiež od 12 rokov) (2021).

Algoritmus liečby u pacientov s NMOSD s pozitívou protilátok AQP4-IgG

Účinnosť terapeutických protilátok pri liečbe NMOSD s pozitívou AQP4-IgG je vyššia ako pri klasických imunosupresívach. Ekulizumab, ravulizumab, inebilizumab, rituximab a satralizumab preukázali v štúdiách účinnosť u AQP4-IgG pozitívnych pacientov s NMOSD. Porovnanie účinnosti týchto liekov navzájom, hlavne času do prvého relapsu, ukázalo, že liečba ekulizumabom môže byť

účinnnejšia pri prevencii relapsu NMOSD než liečba inebilizumabom, alebo satralizumabom, avšak iba inebilizumab preukázal redukcii zhoršenia v EDSS (Valencia-Sanchez et Wingerchuk, 2021). Tieto porovnania sú limitované rozdielmi v štúdiách, čo sa týka metód hodnotenia, definícií ataku, populácie pacientov a kritérií ich zaradenia. Nakoľko má NMOSD závažné následky ataku a relapsov, je opodstatnená skorá intervencia už po prvom ataku, najmä pri pozitívite AQP4-IgG. Pri výbere lieku na prevenciu relapsov NMOSD by sa mal brať do úvahy vek (satralizumab je jediný liek povolený nad 12 rokov), aktivita a závažnosť ochorenia, spôsob a nástup účinku lieku, možnosť kombinácie s imunosupresívami, vplyv na autoimunitné a iné komorbidity, plánovanie tehotenstva, frekvencia a spôsob podávania lieku, vedľajšie účinky, bezpečnostný profil, dostupnosť lieku a stav schválenia regulačnými orgánmi (Costello et Burton, 2022). Pri výbere imunoterapie u starších pacientov s NMOSD je nutné zvážiť imunosenesescenciu, vyššie riziko komorbidity a infekcií. Čo sa týka mechanizmu účinku, inhibitory komplementu majú rýchle stabilizačné účinky bez ovplyvnenia adaptívnej imunity, kým inhibitory IL-6R majú dlhodobý imunomodulačný účinok a deplécia B buniek imunosupresívny efekt (Brod, 2020). Odporúčania skupiny NEMOS pre iniciáciu a sekvenovanie dlhodobej liečby pre AQP4-IgG pozitívnych pacientov s NMOSD je v Tabuľke 1. Monoklonálne protilátky ekulizumab, inebilizumab, satralizumab aj rituximab boli navrhnuté ako liečba prvej línie pre NMOSD s pozitívou AQP4-IgG. Optimálne trvanie imunosupresívnej liečby nie je zatiaľ známe, avšak vzhľadom na vysoké riziko relapsu pri vysadení imunosupresie by mala byť liečba celoživotná (Li et al., 2022).

Záver

Nové poznatky o patogenéze NMOSD viedli k vývoju nových, cielených a vysokoúčinných liekov pre pacientov s pozitívou protilátok AQP4-IgG. Tieto terapie sú efektívne v oddialení relapsu choroby, poskytujú individuálny prístup k liečbe, vyžadujú si ale starostlivé sledovanie vedľajších účinkov a nedostatočnej odpovede na liečbu.

LITERATÚRA

1. Brod SA. Review of approved NMO therapies based on mechanism of action, efficacy and long-term effects. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102538.
2. Costello F, Burton JM. Contemporary management challenges in seropositive NMOSD. *J Neurol.* 2022;1-8.
3. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005; 64:1270-1272.
4. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet.* 2019;394:1352-1363.
5. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73:1342-1348.
6. Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:2025-2037.
7. Kim W and Kim HJ. An update on biologic treatments for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(1):111-121.
8. Kümpfel T, Gíglhuber K, Aktas O, et al. The Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *Journal of Neurology.* 2023;271(1):141-176.
9. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1153 treatment courses. *Ann Neurol.* 2016;79:206-216.
10. Li R, Li C, Huang Q, et al. Immunosuppressant and neuromyelitis optica spectrum disorder: optimal treatment duration and risk of discontinuation. *Eur J Neurol.* 2022;29:2792-2800.
11. Lin J, Xue B, Zhu R, et al. Intravenous immunoglobulin as the rescue treatment in NMOSD patients. *Neurol Sci.* 2021;42:3857-3863.
12. Nakashima I, Nakahara J, Yokote H, et al. Long-term safety and effectiveness of eculizumab in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a 2-year interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023;16:1-13.
13. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102641.
14. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Neurol.* 2023;93:1053-1068.
15. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med.* 2019;381:614-625.
16. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOmentum trial. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl).* 2022;28:925–932.
17. Ringelstein M.ECTRIMS 2022 – ePoster. *Mult Scler J.* 2022;28:692-945.
18. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2015;72:756-763.
19. Siritho S, Nopsopon T, Pongpirul K. Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2021;268:4549-4562.
20. Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:298-306.
21. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:402-412.
22. Valencia-Sanchez C, Wingerchuk DM. Emerging targeted therapies for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *BioDrugs.* 2021;35:7-17.
23. Wang Y, Zhong X, Wang H, et al. Batoclimab as an add-on therapy in neuromyelitis optica spectrum disorder patients with acute attacks. *Eur J Neurol.* 2022;30:195-203.
24. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177-189.
25. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021;89:1088-1098.
26. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med.* 2019;381:2114-2124.
27. Yamamura T, Weinschenker B, Yeaman MR, et al. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;66:104025.
28. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:391-401.

ON-LINE KURZ

Našli jsme vzácného pacienta – hledejme dál



OBSAH KURZU

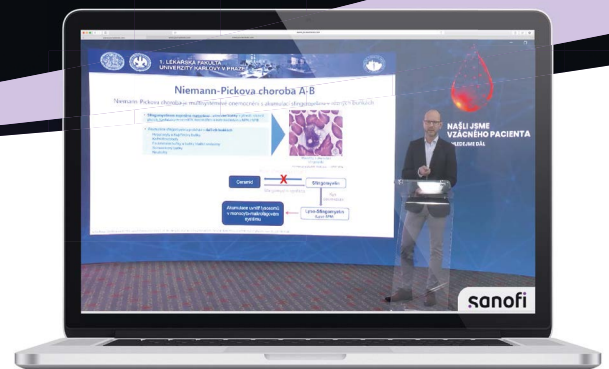
- ▶ Úvod do lyzosomálních střádavých onemocnění
doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
- ▶ Niemann-Pickova choroba typu B – nové léčitelné onemocnění
doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
- ▶ Gaucherova nemoc – snadno diagnostikovatelné onemocnění
MUDr. Stella Reichmannová, Ph.D.
- ▶ Pompeho nemoc – jak odhalit typické i méně typické případy
MUDr. Lívie Mensová
- ▶ Diskuze

ODBOBNÝ GARANT:

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Klinikou pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v PrazePOČET
KREDITŮ **2**Registrace
ZDARMATERMÍN
květen 2024
až duben 2025
dostupný na
online.solen.czZLATÝ
PARTNER





4.

dny praktické neurologie

3.–4. 10. 2024
ÚSTÍ NAD LABEM

AKREDITACE

- Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře

PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

GARANTKY ODBORNÉHO PROGRAMU

- MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA
- MUDr. Marta Vachová

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 7. 2024: **1 200 Kč**
- od 1. 8. 2024: **1 500 Kč**
- při registraci na místě: **1 700 Kč**
- **25% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Centrem neurověd CEITEC MU, Brno
- Rostislav Reiningr
778 775 664, reiningr@solen.cz

Registrace a další informace na
www.neuusti.cz



ODBORNÝ PROGRAM

ČTVRTEK 3. 10. 2024

13.00 Slavnostní zahájení

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN; MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA; MUDr. Marta Vachová

Slavnostní přednáška – Hudba a epilepsie

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

Paliativní péče

předsedající MUDr. Jana Dušánková

- **Paliatr na neurologii** – MUDr. Jana Dušánková
- **Neuropaliativní péče o pacienta v iktovém programu KCC** – MUDr. Barbora Sojková
- **Sociální pracovník v paliativním týmu** – Mgr. Eliška Smělíková

Myasthenia gravis

- Témata přednášek budou doplněna.

Vertigo

předsedající doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

- **Diagnostický algoritmus pacienta s akutní závratí** – MUDr. Michaela Kuzmiak, Ph.D.
- **Benigní paroxysmální polohové vertigo diagnostika a léčba** – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Léčba závratí v době nedostatku léků** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

Z praxe soudního znalce, základní pojmy, postupy, problémy, modelové případy

doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.

PÁTEK 4. 10. 2024

Cévní mozkové příhody

předsedající MUDr. Ing. David Černík, MBA, Ph.D.; MUDr. Jiří Neumann, FESO

- **Okluze a. centralis retinae jako podceňovaná forma ischemické cévní mozkové příhody** – MUDr. Ing. David Černík, MBA, Ph.D.
- **Kardioembolizace jako dominantní příčina ischemické cévní mozkové příhody při okluzi velké tepny** – MUDr. Jiří Neumann, FESO
- **Zkušenosti z Mobile Stroke Unit v ČR – Valašské Meziříčí** – MUDr. Soňa Biková
- **Indikace akutního ECIC bypassu** – doc. MUDr. Robert Bartoš, Ph.D.
- **Indikace časně karotické endarterektomie** – prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

Lícni nerv – praktické postupy v diagnostice a léčbě jeho poruch

předsedající MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA

- **(Ne)chtít chytit vítr – úvod do problematiky onemocnění lícního nervu** – MUDr. Tomáš Bauer
- **Elektrofyzologie lícního nervu** – MUDr. Štěpánka Brušáková
- **Multidisciplinární přístup k pacientům s parézou lícního nervu** – MUDr. Martin Vogner

Soutěžní blok kazuistik

předsedající MUDr. Štěpánka Brušáková, MBA; MUDr. Marta Vachová

- Témata přednášek budou doplněna.

14.00 Předpokládaný závěr odborného programu

Změna programu vyhrazena.

Spastická paraparéza jako klinická manifestace závažné X-vázané adrenoleukodystrofie

RNDr. Anna Uhrová Mészárosová, Ph.D.¹, MUDr. Jana Laštůvková², MUDr. Filip Cihlář, Ph.D.³,
doc. MUDr. Alena Šantavá, CSc.⁴, MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.⁵

¹Neurogenetická laboratoř, Klinika dětské neurologie 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Oddělení lékařské genetiky, Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

³Radiologická klinika Fakulty zdravotnických studií UJEP a Krajské zdravotní, a. s. –
Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

⁴Ústav lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Olomouc

⁵Neurologická klinika 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Patogenní varianty v genu *ABCD1* jsou genetickou příčinou X-vázané adrenoleukodystrofie (X-ALD). X-ALD se může manifestovat jako závažná letální adrenoleukodystrofie (ALD), mírnější adrenomyeloneuropatie (AMN) nebo adrenální insuficience (Addisonova nemoc), ale může se klinicky projevit jen jako mírná spastická paraparéza, zejména u žen přenašeček. Během několika let genetické diagnostiky dědičných spastických paraparéz (HSP) byly diagnostikovány čtyři české rodiny s patogenní variantou v genu *ABCD1*, kdy byl některý ze členů rodiny odeslán k vyšetření genů spojovaných s hereditární spastickou paraparézou, která byla jediným klinickým projevem nemoci, někdy dokonce u více členů rodiny. Až na základě genetické diagnostiky a po nalezení kauzální patogenní varianty v genu *ABCD1* bylo možné zpětně správně stanovit diagnózu některých příslušníků rodin, neboť byli vedeni (případně i zemřeli) s diagnózou roztroušená skleróza, nemoci motoneuronu aj. Znalost kauzální patogenní varianty je velmi důležitá a na jejím základě lze pak v rodině stanovit riziko zejména pro mužské jedince, protože u nich vzhledem k X-vázané dědičnosti hrozí závažný až fatální průběh onemocnění. X-vázaná dědičnost v rodině, mírnější klinické projevy v podobě spastické paraparézy u žen a projevy ALD, AMN nebo adrenální insuficience (Addisonova nemoc) u mužů v rodině mohou být dobrým vodítkem při podezření na tuto diagnózu. Počet takových rodin může být v ČR mnohem vyšší. Jedním z klinických projevů a biochemickým ukazatelem onemocnění jsou vysoké hladiny mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCFA) v krevním séru, které jsou jednoduše diagnostikovatelné. Pro genetické potvrzení diagnózy jsou k dispozici klasické i nové metody genomiky.

Klíčová slova: adrenoleukodystrofie, adrenomyeloneuropatie, spastická paraparéza, *ABCD1* gen.

Spastic paraparesis as a clinical manifestation of severe X-linked adrenoleukodystrophy

Pathogenic variants in the *ABCD1* gene are the genetic cause of X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD). X-ALD can manifest as severe fatal adrenoleukodystrophy (ALD), milder adrenomyeloneuropathy (AMN), or adrenal insufficiency (Addison's disease), but it can present clinically only as mild spastic paraparesis, particularly in female carriers. During several years of genetically diagnosing hereditary spastic paraparesis (HSP), four Czech families were diagnosed with a pathogenic variant in the *ABCD1* gene when one of the family members was referred for testing of genes associated with hereditary spastic para-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. Praxi.* 2024;25(3):231-238

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.037>

Článek přijat redakcí: 25. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2023

RNDr. Anna Uhrová Mészárosová, Ph.D.

anna.meszarosova@fnmotol.cuni.cz

paresis that was the only clinical manifestation of the disease, sometimes even in several family members. Only on the basis of genetic diagnosis and after identification of the causative pathogenic variant in the *ABCD1* gene, it was possible to retrospectively determine the correct diagnosis of some family members, as they had been diagnosed (or died) with multiple sclerosis, motor neurone disease, and others. The knowledge of the causative pathogenic variant is very important and it is on its basis that the risk can be determined in the family, particularly for male individuals because they are at risk of severe to fatal course of the disease due to X-linked inheritance. X-linked inheritance in the family, milder clinical manifestations in the form of spastic paraparesis in women, and manifestations of ALD, AMN, or adrenal insufficiency (Addison's disease) in male family members can all be good clues to lead one to suspect this diagnosis. The number of such families may be much higher in the Czech Republic. One of the clinical manifestations and biochemical markers of the disease are high levels of very long-chain fatty acids (VLCFA) in the blood serum which are easy to diagnose. Classic as well as novel methods of genomics are available for genetic confirmation of the diagnosis.

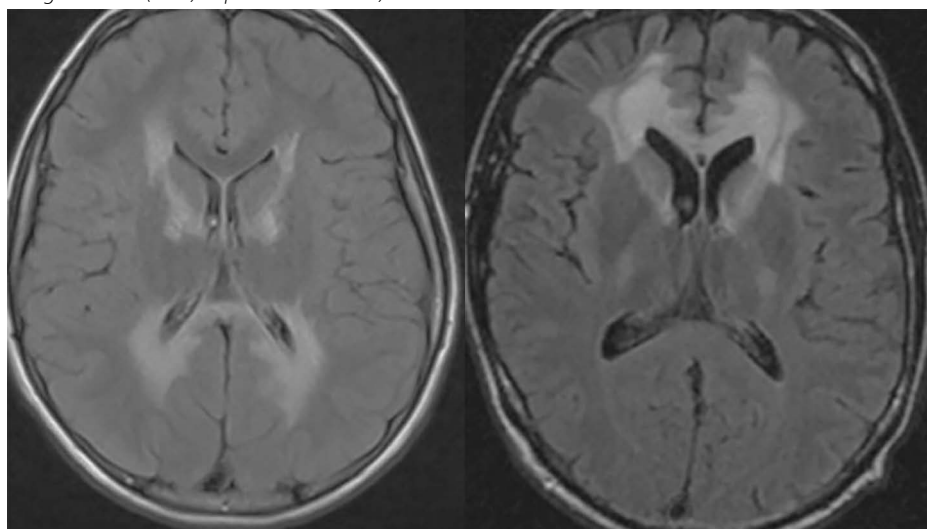
Key words: adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, spastic paraparesis, *ABCD1* gene.

X-vázaná adrenoleukodystrofie (MIM 300100) je závažné dědičné neurodegenerativní onemocnění, způsobené patogenními variantami v genu *ABCD1* (dříve *ALDP*) lokalizovaném na X chromozomu. Pro onemocnění je tak charakteristická X-vázaná dědičnost, kdy postižení jsou jedinci mužského pohlaví a ženy jsou asymptomatickými přenašečkami nebo jsou u nich projevy mírnější. Odhadovaná incidence onemocnění je 1 : 17 000 narozených (Bezman et al., 2001), prevalence v populaci je 1–5 : 100 000, což řadí X-vázanou ALD mezi nejčastější peroxisomální onemocnění. Onemocnění se může manifestovat jako rychle progredující závažná až letální adrenoleukodystrofie s nástupem onemocnění v dětství či v dospělosti, nebo jako mírnější adrenomyeloneuropatie s nebo bez adrenální insuficience (Addisonova nemoc) nebo jako Addisonova nemoc samostatně. Někteří jedinci zůstávají bezpříznakoví po celý život, a to vzácně i muži. Často se u pacientů jedná o kombinaci popsanych klinických projevů.

Cerebrální forma adrenoleukodystrofie (ALD)

U 31–35 % mužů/chlapců dojde k rozvoji rychle progredující a závažné adrenoleukodystrofie se vznikem demyelinizačních ložisek v bílé hmotě (Obr. 1) s časným začátkem v dětství ve 3–11 letech. Počáteční klinická manifestace může být zprvu nenápadná, u chlapců může dojít ke zhoršení školních výsledků, neklidu, objeví se problémy s udržením pozornosti či s emoční labilitou. Postupně se zhoršuje jemná motorika a dochází k rozvoji poruch sluchu a vizu, centrální kvadruparézy tak, jak postupuje demyelinizace (Turk et al., 2020;

Obr. 1. MRI mozku s obrazem leukodystrofie, ve většině případů začíná demyelinizace v parieto-okcipitální části nebo periventrikulárně (vlevo), vzácněji ve frontální oblasti (vpravo) (FLAIR zobrazení, převzato z Engelen et al. (2012) *Orphanet J Rare Dis*)



Kemp, Berger et Auborg, 2012; Kemp et al., 2016). Cerebrální forma se může projevit u 4–7 % mužských jedinců až v adolescentním věku 11–21 let. U 20 % mužů pak dojde k rozvoji cerebrální formy v dospělosti (Mahmood et al., 2005; van Geel et al., 2001). U cerebrální formy nemoci jsou abnormality na MRI mozku viditelné dokonce již dva roky před vypuknutím a objevním se jasných neurologických příznaků (Mahmood et al., 2005; Moser, Raymond et Dubey, 2005). Progrese cerebrální formy onemocnění je velice rychlá, prognóza je nepříznivá, bez léčby končí pacienti ve vegetativním stavu nebo umírají v průměru do dvou let od vypuknutí prvních příznaků. I při podané léčbě většina chlapců/mužů umírá do deseti let od prvních příznaků. Pokud je přežívání delší, pak ve vegetativním stavu (Kemp, Berger et Aubourg, 2012; Mahmood et al., 2005; Raymond, Jones et Moser, 2007).

Adrenomyeloneuropatie (AMN)

U většiny jedinců s patogenní variantou v *ABCD1* genu se onemocnění projevuje jako mírnější, pomalu progredující adrenomyeloneuropatie (AMN). U 40–45 % mužů se rozvine progresivní adrenomyeloneuropatie (AMN) ve věku 20–40 let. V radiologickém obrazu je typická atrofie míchy, což je důležité pro diferenciální diagnostiku (např. vůči roztroušené skleróze). Jako časný příznak AMN se rozvine právě spastická chůze a spastická paraparéza, mnohdy jako první a dlouho trvající jediný klinický projev. Postupně mohou být přítomny poruchy sfinkterů a erektilní dysfunkce. Závažnost projevů může být různá, problémy s chůzí u některých mužů vedou až k invaliditě a upoutání na invalidní vozík, zatímco u některých jsou jen velmi mírné projevy až do vysokého věku (60 let a více) (Turk et al., 2020; Engelen et al., 2012). Postiženi mohou být i periferní nervy a mohou být přítom-

Tab. 1. Klinické projevy onemocnění X-vázané adrenoleukodystrofie (převzato a upraveno podle Turk et al. (2020) *Int J Dev Neurosci*)

ALD fenotyp	Klinické projevy	Reportovaná frekvence a věk nástupu
Muži		
Dětská cerebrální forma	Rychle progredující kognitivní a neurologický deficit, letální nebo úplná invalidita/vegetativní stav do 2, max. 10 let; demyelinizace bílé hmoty mozku	31–35 % 3–11 let věku
Adolescentní cerebrální forma	Viz dětská cerebrální forma, nástup později, o něco pomalejší progresi	4–7 % 11–21 let věku
Adultní cerebrální forma	Demence, neurologický, kognitivní a behaviorální deficit; míra progresi je variabilnější než u dětské formy	20 % (van Geel et al., 2001)
Adrenomyeloneuropatie (AMN)	Slabost, spasticita, dysfunkce močového měchýře, progresivní porucha hybnosti vedoucí až k invaliditě; distální axonopatie, atrofie míchy, periferní neuropatie	40–45 % 3.–4. dekáda
Adrenální insuficience (Addisonova nemoc)	Adrenální dysfunkce bez neurologických projevů; většinou vede k rozvoji AMN	Časté v dětském věku
Asymptomatictí	Žádné projevy neurologické/adrenální insuficience. Podrobné vyšetření často potvrdí adrenální hypofunkci nebo mírné známky AMN u dospělých	Časté v dětském věku, 50 % asymptomatických rozvine AMN během deseti let
Ženy		
Adrenomyeloneuropatie	Viz AMN u mužů, s pozdějším nástupem a pomalejší progresí	Zvyšuje se s věkem; odhadováno 50 % > 40 let; 65 % do 65 let
Cerebrální forma	Velice vzácná	Několik reportovaných případů (Fatemi et al., 2003)
Adrenální insuficience (Addisonova nemoc)	Velice vzácná u žen, nevede k rozvoji AMN jako u mužů	1 %
Asymptomatické	Žádné projevy neurologické/adrenální insuficience	

Obr. 2. Ztráta vlasů u pacientů s adrenální dysfunkcí (převzato z Engelen et al. (2012) *Orphanet J Rare Dis*)

ny dysestezie (van Geel et al., 1996). I když je AMN mírnější formou nemoci, přesto i u 20 % dospělých mužů s AMN dojde nakonec k rychlé progresi s postižením mozku vedoucí k invaliditě až smrti (van Geel et al., 2001).

U 65–88 % žen, které jsou heterozygotní nosičky patogenní varianty v genu *ABCD1*, dojde také k rozvoji symptomů myeloneuropatie, příznaky bývají mírnější a omezené na poruchy chůze a spastickou paraparézu. Postižení mozku nebo rozvoj adrenální insuficience jsou u žen vzácné. K rozvoji AMN u žen dochází až v pozdějším věku, obvykle v postmenopauzálním období, nicméně byly popsány i ženy, které měly první symptomy už ve dvaceti letech. Naopak část žen zůstává po celý život asymptomatických (Engelen et al., 2014; Dubey et al., 2005; Huffnagel et al., 2019; Huffnagel et al., 2019).

Adrenální dysfunkce (Addisonova nemoc)

U většiny mužů s patogenní variantou v genu *ABCD1* se rozvine během života adrenální insuficience. Adrenální dysfunkce může být i jediným projevem onemocnění. Je přítomna u 90 % chlapců s neurologickou symptomatologií celkově a u 70 % mužů s AMN. Obecně u 80 % mužů s ALD hrozí celoživotně adrenální insuficience a selhání nadledvin, přičemž u 46,7 % se rozvine již v dětství (6 měsíců–10 let), u 28,6 % ve věku 10–40 let a u pouze 5,6 % ve věku > 40 let (Huffnagel et al., 2019).

Adrenální insuficience začíná typicky v první dekádě života (Blevins et al., 1994). Klinicky se projevuje únavou, hyperpigmentací kůže, nápadné může být vypadávání vlasů v temenní části hlavy (Obr. 2). Indikátorem adrenální dysfunkce jsou vyšší hladiny adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a nízké hladiny kortizolu a aldosteronu v plazmě. Nediagnostikovaná adrenální dysfunkce může vyústit až v Addisonskou krizi s rychlým rozvojem a zhoršením a možným fatálním průběhem.

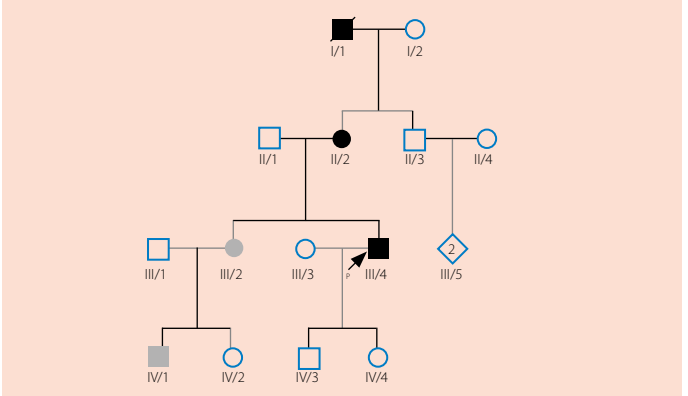
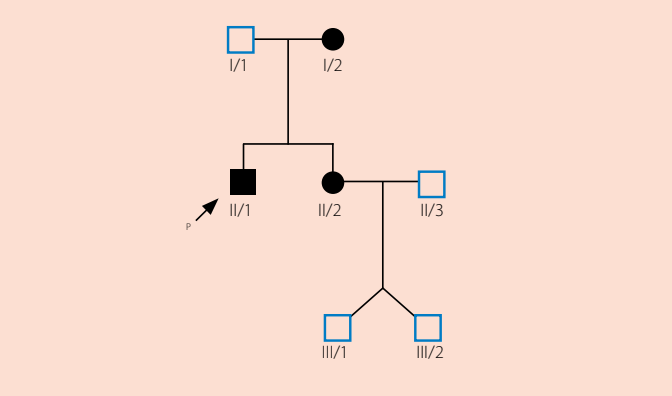
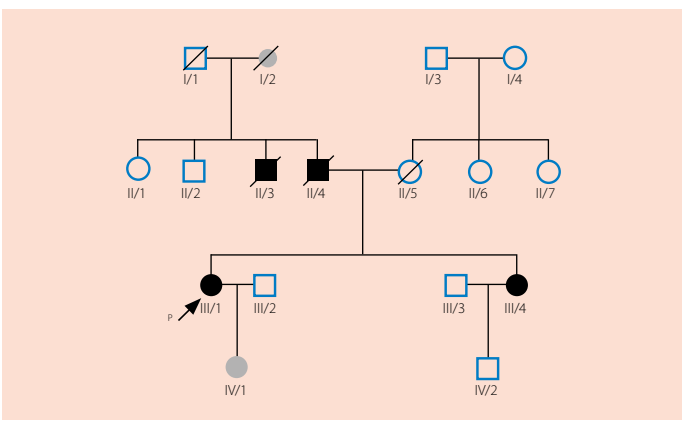
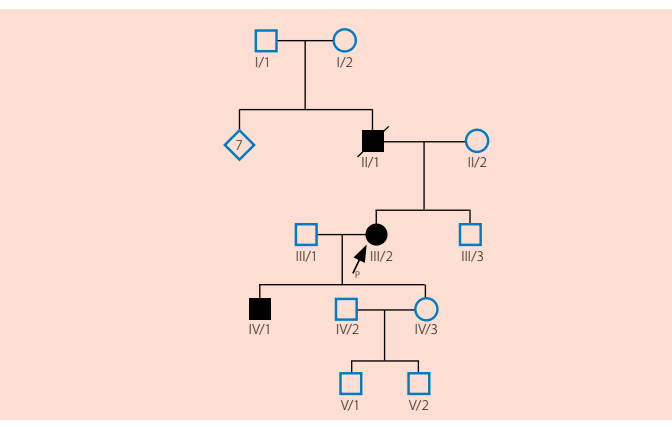
Asymptomatictí jedinci

Někteří jedinci s patogenní variantou v *ABCD1* genu, převážně ale ženy, mohou zůstat po dlouhou dobu až celoživotně asymptomatictí a nerozvinou se u nich žádné z popsáných příznaků. Jejich počet klesá s přibývajícím věkem, běžně jsou asymptomatictí chlapci do 4 let věku, a naopak vzácně jsou asymptomatictí muži nad 40 let života (Moser, Mahmood et Raymond, 2007).

Klinická variabilita

Vzhledem k variabilitě a nespecifickým klinickým projevům může být cesta ke správné diagnóze dlouhá a v rodinách, kde se patogenní varianta v genu *ABCD1* vyskytuje, hrozí u hemizygotních mužů riziko závažných až letálních zdravotních komplikací. Pacienti s mírnými projevy mohou být dlouho vedeni například pod diagnózou roztroušená skleróza (Dvorakova et al., 2006). Klinické projevy nemoci a závažnost onemocnění navíc mohou být velmi rozdílné i v rámci jedné rodiny, a to dokonce i u monozygotických dvojčat, i přesto, že nesou stejnou patogenní variantu (Di Rocco, Doria-Lamba et Caruso, 2001; Korenke et al., 1996).

Tab.2. Rodiny, ve kterých byla nalezena kauzální patogenní varianta v genu *ABCD1* jako příčina spastické paraparézy u některého člena rodiny; v rodinách bylo potvrzeno onemocnění X-vázané adrenoleukodystrofie; nomenklatura variant dle NM_000033.4

Rodina A:	Rodina B:
<p>Varianta <i>c.799del, p.(Glu267Serfs*69)</i> zachycena u probanda (III/4; *1979), odeslán k vyšetření panelu genů spojovaných s hereditárními spastickými paraparézami (HSP). Od cca 35 let sledován neurologem pro bolesti DK a zad (zpočátku připisováno poúrazovému stavu). Od stejného věku sledován urologem pro časté močení a erektilní dysfunkci.</p> <p>U matky probanda (II/2; *1953) je popisována spastická paraparéza, její otec (I/1; *) zemřel v 52 letech z nejasných důvodů, v anamnéze uvedena Addisonova choroba, od 50 let špatně chodil. U probanda (III/4) je na MRI mozku z roku 2022 typický obraz odpovídající adrenoleukodystrofii a jasná progresse nálezu oproti MRI z roku 2016 (Obr. 4), biochemicky u něho byla potvrzena vyšší hladina VLCFA. Patogenní varianta následně prokázána v heterozygotním stavu u matky probanda (II/2) a u jeho sestry (III/2; *1975), která je zatím asymptomatická, a v hemizygotním stavu u synovce (IV/1; *1999), který zatím také nemá žádné projevy onemocnění.</p>	<p>Varianta <i>c.1515C>G, p.(Ile505Met)</i> detekována v hemizygotním stavu u probanda (III/1). Proband (II/1; *1964) byl odeslán k vyšetření panelu genů spojovaných s HSP. Neurologický nálezu u probanda odpovídal nekomplikované formě HSP, bez známek neuropatie, na MRI mozku a krční míchy nebyl nálezu odpovídající demyelinizačnímu postižení. Obtíže s chůzí začaly ve 45 letech. Jeho matka (I/2, *1938) má lehkou spastickou paraparézu, sestra (II/2, *1970) se cítí subjektivně zdravá, podrobné neurologické vyšetření ukázalo mírné příznaky spastické paraparézy (Babinski, snížené vibrační cití). U obou byla prokázána přítomnost patogenní varianty v heterozygotním stavu. Vyšetření VLCFA u probanda a jeho matky prokázalo zvýšené hladiny, u sestry (II/2) je hladina C:26 normální, ale těsně pod hranicí normy, poměr C26:0/22:0 je zvýšený. Další členové rodiny vyšetření nebyli, sestra (II/2) má dva syny (dvojčata) (III/1 a III/2; *2004), u každého z nich je 50% riziko, že zdědil patogenní variantu od matky, a tedy 50% riziko rozvoje onemocnění.</p>
<p>A:</p> 	<p>B:</p> 
<p>Rodina C:</p> <p>Varianta <i>c.1552C>T, p.(Arg518Trp)</i> zachycena v heterozygotním stavu u probandky (III/1; *1972), odeslána na vyšetření panelu genů spojovaných s HSP pro mírnou spastickou paraparézu, nástup prvních obtíží byl kolem 40. roku věku. Probandka s pozitivní rodinnou anamnézou, její sestra (III/4; *1966) má neurologické projevy a byla vedena pod diagnózou spinocereberální ataxie, probandčin otec (II/4; *1939) a jeho bratr (III/3; *) zemřeli ve věku 46 a 50 let, oba byli nejprve vedeni pod diagnózou spastická paraparéza a později se u nich začaly projevovat příznaky presenilní demence, geneticky vyšetřeni nebyli. Zda byly příznaky presenilní demence projevem nastupující cerebrální formy, nebo měly jinou příčinu, nelze posoudit. Paternální babička (I/2; *) zemřela ve vysokém věku, informace o neurologických obtížích u ní nejsou dostupné. U dcery probandky (IV/1; *1993) byla následně potvrzena patogenní varianta v heterozygotním stavu a je dispenzarizována v Centru metabolických poruch Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN a 1. LF UK, Praha. Nikdo další v rodině nebyl geneticky vyšetřen pro přítomnost nalezené varianty v genu <i>ABCD1</i>, ale dle rodokmenu se v rodině jedná o X-vázanou dědičnost, a lze předpokládat, že sestra probandky (III/4) je heterozygotní nosička varianty, otec probandky (II/4) i jeho bratr (III/3) byli hemizygoti a rozvinula se u nich adultní forma adrenoleukodystrofie. Maternální babička (I/2) byla obligátní heterozygotní nosičkou varianty a mohla mít jen mírné příznaky nebo zůstala asymptomatickou nosičkou varianty.</p>	<p>Rodina D:</p> <p>Varianta <i>c.303G>C, p.(Leu101Phe)</i> zachycena v heterozygotním stavu u probandky (III/2; *1959), problémy s chůzí začaly po 40. roce věku, vedena pod diagnózou roztroušená skleróza. Po 14 letech trvání nemoci vzhledem k progresi vysloveno podezření na spastickou paraparézu, probandka odeslána k vyšetření panelu genů spojovaných s HSP. Její otec (II/1; *1928) měl od 50 let problémy s chůzí a od 65 let byl již zcela imobilní. Další jeho dvě sestry měly údajně problémy s chůzí. U probandčina syna (IV/1; *1980) začaly ve 33 letech problémy s chůzí stejného charakteru jako u matky a byl veden pod diagnózou spastická paraparéza. Následná genetická analýza u něho prokázala variantu v hemizygotním stavu. Progrese onemocnění u syna je pomalá, na MRI krční páteře a míchy (v r. 2019) nebyla patrna žádná patologická ložiska, známky atrofie nejsou uvedeny, dle MEP odpovídal nálezu demyelinizačnímu postižení v oblasti míchy. Probandka má dále dceru (IV/3; *?), která je zdravá.</p>
<p>C:</p> 	<p>D:</p> 

Tab. 3. Patogenní varianty v genu *ABCD1* nalezené u čtyř českých rodin; kauzální varianta byla diagnostikována na základě klinického podezření na spastickou paraparézu u některého člena rodiny; nomenklatura variant dle NM_000033.4

Rodina	Patogenní varianta	Typ varianty	Vliv na protein	Popsaná/nová
A	c.799del, p.(Glu267Serfs*69)	frame shift (posun čtecího rámce)	předčasné ukončení syntézy proteinu	Krasemann et al. (1996) Hum Genet
B	c.1515C>G, p.(Ile505Met)	missense	záměna aminokyseliny	uvedena v ALD Variants Database (www.adrenoleukodystrophy.info)
C	c.1552C>T, p.(Arg518Trp)	missense	záměna aminokyseliny	opakovaně popsána např. Fanen (1994) J Clin Invest
D	c.303G>C, p.(Leu101Phe)	missense	záměna aminokyseliny	nová, nepopsaná

Zatím nebyla prokázána zjevná korelace mezi typem patogenní varianty (viz dále kapitola Gen *ABCD1* a dědičnost onemocnění), stupněm kumulace a hladinami VLCFA v plazmě (viz dále kapitola Protein ATP-binding cassette sub-family D member 1 a kumulace VLCFA), závažností projevů a věku nástupu onemocnění. Míra postižení je proto těžko predikovatelná (Kemp, Berger et Aubourg, 2012).

Spastická paraparéza jako projev nemoci

Patogenní varianty v genu *ABCD1* se jako spastická paraparéza manifestují většinou u žen, ale i určitého procenta mužů. Neurogenetická laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol vyšetřuje od roku 2014 pacienty se suspektní hereditární spastickou paraparézou (HSP) pomocí NGS (next generation sequencing) panelu genů popsáných s HSP. Mezi celkem cca 250 vyšetřenými pacienty se suspektní HSP byli zachyceni čtyři pacienti ze čtyř rodin s patogenní variantou v genu *ABCD1* jako příčinou jejich spastické paraparézy (Tab. 2 a 3). Dvě z detekovaných variant byly již dříve popsány, varianta c.799del (rodina A) jako příčina adrenoleukodystrofie (Krasemann et al., 1996) a varianta c.1552C>T (rodina C) opakovaně ve více rodinách s fenotypem AMN, dětské formy ALD nebo adrenální insuficience (Fanen et al., 1994; Guettsches et al., 2010). Varianta c.1515C>G (rodina B) je uvedena v databázi www.adrenoleukodystrophy.info bez podrobnější informace. Varianta c.303G>C (rodina D) je dosud nepopsaná. Ani jedna z variant nemá uvedenou frekvenci v populačních databázích (GnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org>), jedná se tedy o varianty vzácné, které nebyly nalezeny u zdravých osob, tento fakt podporuje jejich kauzalitu. U pacientů byla následným vyšetřením potvrzena vysoká

hladina VLCFA, což upřesnilo diagnózu X-vázané adrenoleukodystrofie v rodině. Zpětným dohledáním v rodinné anamnéze a dovyšetřením dalších členů rodiny bylo možné vysvětlit (u některých členů rodin zpětně nebo i posmrtně) příčinu klinických obtíží, které (jak již bylo uvedeno) mohou být i v rámci jedné rodiny rozdílné. Spastická paraparéza u některého ze členů byla v těchto rodinách ve skutečnosti vodítkem ke stanovení přesné diagnózy, mnohdy byli další členové rodiny vedeni i po více let pod nesprávnou nebo nejasnou diagnózou.

Ačkoliv je spastická paraparéza de facto jen jedním z možných klinických projevů X-vázané adrenoleukodystrofie, lze naopak říct, že patogenní varianty v genu *ABCD1* jsou dle našich dat nejčastější diagnostikovanou příčinou spastické paraparézy s X-vázanou dědičností v ČR, i když se ve skutečnosti jedná o onemocnění X-ALD, manifestující se jako spastická paraparéza. Přesná prevalence X-ALD v České republice není známa. V předchozích studiích týkajících se českých pacientů s X-vázanou ALD způsobenou patogenními variantami v genu *ABCD1* bylo dosud popsáno celkem 50 rodin (viz Zemanová et al. (2021) 35 rodin a Dvořáková et al. 21 pacientů z 15 rodin (2006)).

Protein ATP-binding cassette sub-family D member 1 a kumulace VLCFA

Gen *ABCD1* kóduje protein ATP-binding cassette sub-family D member 1, který je součástí velké rodiny transmembránových ATP-vázajících proteinů. Ty jsou nezbytné pro transport různých substrátů přes extra i intracelulární membrány. Protein ATP-binding cassette sub-family D member 1 transportuje mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem (very long-chain fatty acid, VLCFA) z cytosolu do peroxisomů, kde jsou pak VLCFA odbourávány procesem β -oxidace. Jen

minimum VLCFA pochází ze stravy, většina je syntetizována v organismu. Při poruše transmembránového proteinu ATP-binding cassette sub-family D member 1 způsobené mutací v genu *ABCD1* se VLCFA nedostávají do peroxisomů, nejsou odbourávány a dochází k jejich kumulaci v plazmě a v buňkách prakticky všech tkání. U pacientů s X-ALD se jedná zejména o kumulaci kyseliny cerotové (C26:0) (Kemp et al., 2001). Při biochemickém vyšetření hladin VLCFA pro potvrzení diagnózy X-vázané adrenoleukodystrofie jsou zvýšeny tyto tři parametry: 1) koncentrace kyseliny cerotové C26 : 0, 2) poměr kyselin C24 : 0 / C22 : 0 (lignocerová/ behenová) a 3) poměr kyselin C26 : 0 / C22 : 0 (cerotová/ behenová). Na rozdíl od jiných peroxisomálních onemocnění ale nejsou zvýšeny hladiny jiných mastných kyselin.

Škodlivý vliv kumulace VLCFA se pak nejvíce projevuje ve tkáni mozku, míchy, kůry nadledvin a v Leydigových buňkách. U adrenoleukodystrofie vzniká vlivem kumulovaných VLCFA oxidativní stres spouštějící proces apoptózy v neuronech mozku. Tak dochází k postupné demyelinizaci bílé hmoty, která se postupně šíří. V oblastech, kde zpravidla začíná proces demyelinizace, byla prokázána nejvyšší exprese *ABCD1* genu (Lauer et al., 2017; Powers et al., 1992). U jedinců, kteří nesou patogenní variantu v genu *ABCD1*, proběhne proces myelinizace normálně, co je spouštěčem demyelinizace, není zatím známo. U AMN způsobí kumulace VLCFA také oxidativní stres a poruchu funkce mitochondrií v míšních neuronech, což vede k poruchám axonálního transportu (Wanders, 2014; Fourcade et al., 2008). U většiny mužů a u 80 % žen s AMN jsou postiženy i periferní nervy.

Hromadění VLCFA v kůře nadledvin (konkrétně v zona fasciculata a zona glomerulosa) vede ve výsledku také k buněčné smrti

buněk ve zmíněných oblastech nadledvin, což se projeví sníženou produkcí kortikosteroidních hormonů. Jsou sníženy hladiny kortizolu a aldosteronu, naopak hladiny ACTH (adrenokortikotropního hormonu) v plazmě jsou zvýšeny. Stejně biochemické změny a patologické procesy jako v buňkách kůry nadledvin byly zjištěny i v Leydigových buňkách varlat. Muži proto mohou mít klinické nebo subklinické příznaky hypogonadismu, ačkoliv plodnost může být zachována (Powers et Schaumberg, 1974).

VLCFA jsou zvýšené u většiny mužů a u 80 % žen nesoucích jednu patogenní variantu v genu *ABCD1*. U 20 % žen, které nesou patogenní variantu v genu *ABCD1*, mohou být hladiny VLCFA v plazmě normální (Moser et al., 1999). Genetická diagnostika tak zůstává u těchto 20 % žen jediným diagnostickým nástrojem.

Gen *ABCD1* a dědičnost onemocnění

Gen *ABCD1* je lokalizován na chromozomu X (Xq28), má 10 exonů (kódujících úseků) a kóduje 745 aminokyselin. Gen je evolučně vysoce konzervovaný napříč organismy, dokonce až k rostlinám (Zolman, Silva et Bartel, 2001). Gen *ABCD1* je u člověka exprimován ve všech tkáních. Bylo v něm dosud popsáno 726 patogenních variant všech typů: missense (vedoucí k záměně aminokyseliny v proteinu), nonsense (způsobí předčasné zařazení stop kodonu a předčasné ukončení syntézy proteinu), varianty sestřihové (tzn. splice-site; ovlivňují správný sestřih RNA), byly popsány i malé delece nebo inserce (tzv. frame shift varianty, také způsobí předčasné zařazení stop kodonu a předčasné ukončení syntézy proteinu) a byly popsány i velké delece v genu. U většiny pacientů se vyskytují varianty zděděné od jednoho z rodičů, jen v minimálním počtu (u cca 4,1 %) jsou varianty de novo vzniklé (Wang et al., 2011). Znalost kauzální patogenní varianty v genu *ABCD1* je v rodině velice důležitá pro stanovení rizika rozvoje onemocnění u dalších členů rodiny a genetickou diagnostiku u nich. U jedinců s diagnostikovanou patogenní variantou lze zahájit včasnou léčbu či preventivní opatření. Znalost kauzální varianty dále umožní využít dostupných nástrojů prenatální, případně preimplantační diagnostiky.

Pro gen *ABCD1* platí pravidla X-vázané dědičnosti. Muži s patogenní variantou jsou hemizygoti, neboť mají jen jeden chromozom X,

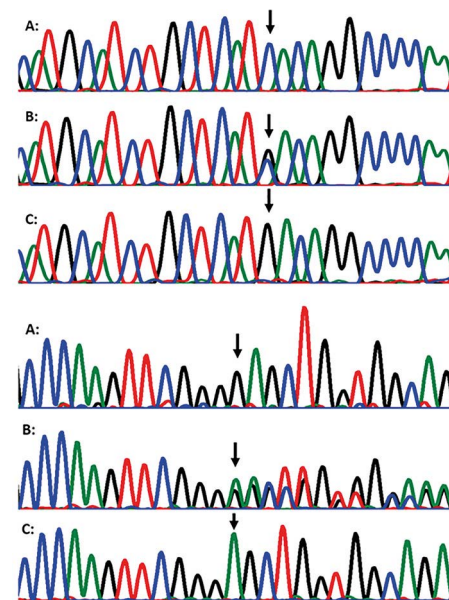
a proto jsou obecně závažněji postiženi než ženy. Ty jsou v naprosté většině heterozygotky, nesou pouze jednu patogenní variantu v genu *ABCD1* na jednom z X chromozomů. Podle genu *ABCD1* na druhém X chromozomu vzniká normálně funkční protein ATP-binding cassette sub-family D member 1, a proto jsou ženy postiženy mírněji. Velice vzácně se může vyskytnout i žena homozygotka se dvěma patogenními variantami v genu *ABCD1* na obou X chromozomech, pokud jsou oba rodiče nosiči nějaké varianty v genu *ABCD1* (Hershkovitz et al., 2002).

Muži s patogenní variantou v genu *ABCD1* předají tuto variantu všem dcerám a žádnému ze svých synů. Všichni synové postiženého muže budou tedy zdraví a nebudou předávat variantu do dalších generací. Všechny dcery postiženého muže budou heterozygotkami, věk nástupu onemocnění u nich bude pozdější a projevy onemocnění mírnější, některé mohou zůstat asymptomatickými po celý život. Ženy heterozygotní nosičky patogenní varianty v genu *ABCD1* předají tuto variantu s 50% pravděpodobností každému ze svých potomků bez rozdílu pohlaví. U synů, kteří zdědí od matky heterozygotky patogenní variantu, se projeví některý z výše popsaných klinických projevů, věk nástupu a závažnost projevů nelze predikovat. Pro dcery, které zdědí patogenní variantu, platí totéž, co pro dcery postiženého muže.

Možnosti diagnostiky

Kvůli nejednotnosti klinických příznaků může být cesta k definitivní diagnóze dlouhá. Zatímco dětská cerebrální forma bývá rozpoznána časně, pacienti s AMN nebo pacienti s adrenálními projevy mohou být vedeni (i dlouhodobě) pod jinou diagnózou. Jednoznačné potvrzení diagnózy představuje molekulárně genetické vyšetření genu *ABCD1* a nalezení kauzální patogenní varianty (Obr. 3). Gen *ABCD1* je možné vyšetřit klasickým Sangerovým sekvenováním nebo pomocí sekvenování nové generace (tzv. NGS). Gen *ABCD1* by vždy měl být součástí panelu genů spojovaných s hereditárními spastickými paraparézami. Velké delece genu *ABCD1* jsou diagnostikovatelné i z dat NGS, ale lze je také vyšetřit metodou MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).

Obr. 3. Patogenní varianty v genu *ABCD1* (Sangerovo sekvenování). Nahoře: varianta c.1515C > G, p.(Ile505Met), dole: varianta c.799delG, p.(Glu267Serfs*69). A: zdravý jedinec; B: heterozygotní žena (překrývají se dva signály); C: hemizygotní muž (přítomna pouze jedna alela genu s patogenní variantou; nahoře: záměna C > G, dole: delece jednoho nukleotidu) (modrá: C, černá: G, zelená: A, červená: T)

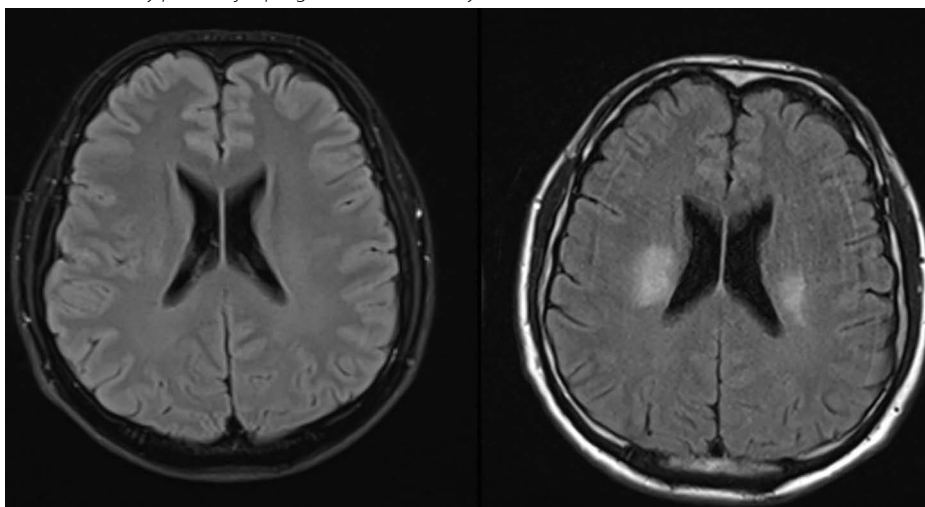


Běžným, rychlým a nejčastěji používaným vyšetřením je biochemické stanovení hladin VLCFA v krevním séru nebo v plazmě. U určitého procenta žen heterozygotek ale může být výsledek falešně negativní (viz výše). Vyšší hladiny VLCFA jsou detekovatelné dokonce i prenatálně v buňkách choriových klků nebo kultivovaných amniocytech plodu, pro prenatální diagnostiku je však třeba potvrdit diagnózu molekulárně geneticky, pokud je známá kauzální mutace v rodině.

Na základě zjištěné hladiny VLCFA nelze predikovat vývoj či rychlost progresu onemocnění. Totéž nelze predikovat ani na základě typu kauzální varianty (ve smyslu missense, frameshift, sestřihová atp.). Stejná kauzální varianta může vést k rozdílným klinickým projevům i v rámci jedné rodiny.

Stanovení hladin VLCFA je široce používaný diagnostický standard, senzitivnější biochemickou diagnostikou je však stanovení plazmatických hladin C26 : 0-lysofosfatidylcholinu (C26 : 0-lysoPC), který je pozitivní i u všech heterozygotních žen (Jaspers et al., 2020; Huffnagel et al., 2017). Tohoto biochemického markeru se též používá v neonatálním screeningu (viz dále) ze suché krevní kapky.

Obr. 4. Opakované MRI pacienta III/4 z rodiny A (viz Tab. 2) s typickým obrazem a zároveň jasnou progresí nálezu; axiální FLAIR sekvence. Vlevo: normální obraz bílé hmoty (rok 2016), vpravo: rozvoj hypersignálních změn bílé hmoty prokazující progresi adrenoleukodystrofie (rok 2022)



Další možností diagnostiky je vyšetření pomocí magnetické rezonance. U cerebrální formy onemocnění je na MRI mozku přítomna symetrická demyelinizace, kdy u 80 % pacientů s ALD začíná v parieto-okcipitální oblasti, u zhruba 20 % ve frontální oblasti nebo oblasti genu corpus callosum (Obr. 1 a 4) (Engelen et al., 2012; van de Stadt et al., 2021). Pro vyjádření míry postižení/rozsahu demyelinizace se používá Loes skóre, které může nabývat hodnot od 0 (normal) až 34 (max) (Loes et al., 1994). Hodnota Loes skóre a rychlost jeho progresu je důležitá při rozhodování v léčbě pomocí transplantace kostní dřeně (viz dále).

Léčba onemocnění

Jedinou efektivní léčbou je transplantace krvetvorných buněk (HSTC hematopoietic stem cells transplantation) u pacientů s cerebrální formou. Transplantace vede k zastavení procesu demyelinizace, je však možné ji provést jen v určité klinické fázi onemocnění. Principem transplantace je, že mikroglie vzniklé z krvetvorných buněk dárce mají normální peroxisomální funkci a jsou schopny degradovat a odstranit VLCFA, a tak zastavit proces demyelinizace. Když je HSTC úspěšná, vede ke stabilizaci lézí bílé hmoty kolem 6–12 měsíců po transplantaci. Během této doby může onemocnění ještě progredovat. HSTC se doporučuje pouze u jedinců s prokázanou aktivní cerebrální chorobou, ideálními kandidáty jsou jedinci s Loes skóre < 10. V této skupině se udává u 91 % pětileté přežití. U jedinců s Loes skóre ≥ 10 je pětileté přežití nižší

62 % (Miller et al., 2011). U pokročilé progresu cerebrálního onemocnění se HSTC nedoporučuje (Mahmood et al., 2007; Raymond et al., 2019; Peters et al., 2004; Eichler et al., 2017).

Protože u velkého procenta chlapců se nerozvine cerebrální forma v dětství, nelze HSTC indikovat u prozatím asymptomatických jedinců (Loes skóre 0). Pravidelná monitorace pomocí MRI je však u takových jedinců klíčová, kvůli včasnému zahájení léčby pomocí HSTC (Engelen et al., 2022). U jedinců diagnostikovaných na základě rozvíjející se cerebrální formy už bývá pro zahájení terapie pomocí HSTC zpravidla pozdě. HSTC se nepoužívá ani u pacientů s AMN a také nevede k nápravě adrenální dysfunkce.

Lorenzův olej (tekutá směs olejů glycerol-trioleát (GTO) a glycerol-trierukát (GTE) v poměru 4:1) spolu s nízkolipidovou dietou je standardně používán jako léčivo pro snížení hladin VLCFA v plazmě u pacientů s ALD i AMN i u asymptomatických jedinců. Nedochozí ale ke snížení VLCFA v postižených tkáních a nezabraňuje tak rozvoji ani progresi již rozvinutých neurologických projevů a nemá vliv ani na adrenální dysfunkci. Pokud už začal proces demyelinizace, uvedená terapie progresi nedokáže zastavit. Dle nejnovějších studií však nejsou ani dostatečná data podporující účinnost Lorenzova oleje obecně (Engelen et al., 2022).

U adrenální dysfunkce je jedinou a zásadní substituční léčba kortikosteroidy. Další symptomatická léčba spočívá v úpravě diety,

dále rehabilitací, fyzioterapií, psychologické a psychiatrické terapii.

Byl pozorován i vliv lovastatinu na snížení hladiny VLCFA, a tedy možný účinek u X-ALD, klinickými studiemi však nebyl později potvrzen terapeutický efekt (Engelen et al., 2010). Možnou léčbou do budoucna by mohl být pioglytazon, léčivo používané již několik let v terapii diabetu 2. typu. U jeho metabolitu leriglitazonu bylo experimentálně dokázáno, že normalizuje hladinu VLCFA, zlepšuje mitochondriální funkce a zmírňuje zánětlivý proces (Monternier et al., 2022). Další možností je genová léčba (elivaldogene autotemcel), která je možností u jedinců, pro které neexistuje vhodný dárce. Genová léčba má dobré krátkodobé výsledky, dlouhodobé zatím nejsou známy (Keam, 2021).

Neonatální screening

V některých zemích je X-ALD testována v rámci novorozeneckého screeningu. Jako první byl zaveden v USA ve státě New York (2013), v roce 2016 byla ALD přidána v USA do obecných doporučení pro novorozenecký screening. Dnes je v USA X-ALD součástí novorozeneckého screeningu ve více než 30 státech a mimo USA dále na Taiwanu, pilotní studie probíhá v Japonsku a v Itálii, o screeningu u novorozeneckých chlapců se diskutuje v Nizozemí (podrobněji <https://adrenoleukodystrophy.info>).

Závěr

X-vázaná adrenoleukodystrofie je závažné onemocnění s nepříznivou prognózou. Spektrum klinických projevů této nemoci je široké a nejednotné a spastická paraparéza může být i ve více generacích jediným klinickým projevem. Reportujeme čtyři české rodiny, ve kterých byla spastická paraparéza některého z členů rodiny prvním vodítkem k určení správné diagnózy. Počet takových rodin ale bude spíše vyšší a skutečný počet pacientů a rodin bude nejen u nás pravděpodobně poddiagnostikovaný. Pokud se v rodině vyskytuje X-vázaná spastická paraparéza, je třeba myslet na diagnózu X-vázané adrenoleukodystrofie a u pacientů provést cílené vyšetření genu *ABCD1* a zkontrolovat hladiny VLCFA v plazmě.

Podpořeno grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky AZV NU22-04-00097.

LITERATURA

1. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol.* 2001;49:512-517.
2. Blevins LS, Jr., Shankroff J, Moser HW, et al. Elevated plasma adrenocorticotropin concentration as evidence of limited adrenocortical reserve in patients with adrenomyeloneuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:261-265.
3. Di Rocco M, Doria-Lamba L, Caruso U. Monozygotiční twins with X-linked adrenoleukodystrophy and different phenotypes. *Ann Neurol.* 2001;50:424.
4. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, et al. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr.* 2005;146:528-532.
5. Dvorakova L, Hrebicek M, Jahnova H, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in twenty one Czech patients. *Ces-slov Pediatr.* 2006;61(3):129-136.
6. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1630-1638.
7. Engelen M, Barbier M, Dijkstra IM, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain.* 2014;137:693-706.
8. Engelen M, Kemp S, de Visser M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:51
9. Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MG, et al. Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med.* 2010;362:276-277.
10. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, et al. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology.* 2022;99:940-951.
11. Fanen P, Guidoux S, Sarde CO, et al. Identification of mutations in the putative ATP-binding domain of the adrenoleukodystrophy gene. *J Clin Invest.* 1994;94:516-520.
12. Fatemi A, Barker PB, Ulug AM, et al. MRI and proton MRSI in women heterozygous for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 2003;60:1301-1307
13. Fourcade S, Lopez-Erauskin J, Galino J, et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2008;17:1762-1773.
14. Guettches AK, Kuechler A, Gal A, et al. Female carriers of X-chromosomal adrenoleukodystrophy: a major differential diagnosis in progressive myelopathy. *J Neurol.* 2010;257:1394-1395.
15. Hershkovitz E, Narkis G, Shorer Z, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in a girl with Xq27-Ter deletion. *Ann Neurol.* 2002;52:234-237.
16. Huffnagel IC, Dijkgraaf MGW, Janssens GE, et al. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:30.
17. Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, et al. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:118-126.
18. Huffnagel IC, van de Beek MC, Showers AL, et al. Comparison of C26:0-carnitine and C26:0-lysophosphatidylcholine as diagnostic markers in dried blood spots from newborns and patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab.* 2017;122:209-215.
19. Jaspers YR, Ferdinandusse S, Dijkstra IME, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of C26:0-Lysophosphatidylcholine and Very Long-Chain Fatty Acids Analysis for Peroxisomal Disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:690.
20. Keam SJ. Elivaldogene Autotemcel: First Approval. *Mol Diagn Ther.* 2021;25:803-809.
21. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:1465-1474.
22. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, et al. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:606-615.
23. Kemp S, Pujol A, Waterham HR, et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat.* 2001;18:499-515.
24. Korenke GC, Fuchs S, Krasemann E, et al. Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotiční twins with an identical ALD genotype. *Ann Neurol.* 1996;40:254-257.
25. Krasemann EW, Meier V, Korenke GC, et al. Identification of mutations in the ALD-gene of 20 families with adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. *Hum Genet.* 1996;97:194-197.
26. Lauer A, Da X, Hansen MB, et al. ABCD1 dysfunction alters white matter microvascular perfusion. *Brain.* 2017;140:3139-3152.
27. Loes DJ, Hite S, Moser H, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:1761-1766.
28. Mahmood A, Dubey P, Moser HW, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant.* 2005;9(Suppl. 7):55-62.
29. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, et al. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol.* 2007;6:687-692.
30. Monternier PA, Singh J, Parasar P, et al. Therapeutic potential of deuterium-stabilized (R)-pioglitazone-PXL065-for X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45:832-847.
31. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, et al. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol.* 1999;45:100-110.
32. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:140-151.
33. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA.* 2005;294:3131-3134.
34. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood.* 2011;118:1971-1978.
35. Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood.* 2004;104:881-888.
36. Powers JM, Liu Y, Moser AB, et al. The inflammatory myelinopathy of adreno-leukodystrophy: cells, effector molecules, and pathogenetic implications. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1992;51:630-643.
37. Powers JM, Schaumburg HH. Adreno-leukodystrophy. Similar ultrastructural changes in adrenal cortical and Schwann cells. *Arch Neurol.* 1974;30:406-408.
38. Raymond GV, Aubourg P, Paker A, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:538-548.
39. Raymond GV, Jones RO, Moser AB. Newborn screening for adrenoleukodystrophy: implications for therapy. *Mol Diagn Ther.* 2007;11:381-384.
40. Turk BR, Theda C, Fatemi A, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci.* 2020;80:52-72.
41. van de Stadt SIW, Huffnagel IC, Turk BR, et al. Imaging in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics.* 2021;52:252-260.
42. van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, et al. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol.* 2001;49:186-194.
43. van Geel BM, Koelman JH, Barth PG, et al. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: a clinical and electrodiagnostic study. *Neurology.* 1996; 46: 112-118
44. Wanders RJ. Metabolic functions of peroxisomes in health and disease. *Biochimie.* 2014;98:36-44.
45. Wang Y, Busin R, Reeves C, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism. *Mol Genet Metab.* 2011;104:160-166.
46. Zemanova M, Chrastina P, Dvorakova L, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype-genotype correlation in hemizygous males and heterozygous females with ABCD1 mutations. *Neuro Endocrinol Lett.* 2021;42:359-367.
47. Zolman BK, Silva ID, Bartel B. The Arabidopsis pxa1 mutant is defective in an ATP-binding cassette transporter-like protein required for peroxisomal fatty acid beta-oxidation. *Plant Physiol.* 2001;127:1266-1278.

KNÍŽNÍ NOVINKA



**PACIENT A ZDRAVOTNICKÝ PRACOVNÍK
ŘEŠENÍ KONFLIKTNÍCH SITUACÍ**

Auzká Erika

Kniha se zabývá problematikou jednání zdravotnických pracovníků vůči pacientům a jejich rodinným příslušníkům. Na příkladech se autorka snaží přiblížit situace, které běžně ve zdravotnictví nastávají a komplikují pacientům život či dokonce mohou pacienta poškodit. Závěrem každého případu je poučení pro čtenáře, jak by měli ideálně v obdobných situacích jednat.

Autorka vychází ze svých zkušeností dlouholetého pracovníka ve zdravotnictví a ze zkušeností, kterých nabyla v životě jako pacientka či rodinný příslušník pacienta. Zároveň čtenářům přibližuje některá témata související s činností zdravotnických zařízení, o kterých se zpravidla zásadně veřejně nehovoří. Ačkoliv je většina kapitol smutným obrazem českého zdravotnictví, má kniha za cíl povzbudit čtenáře, že svým aktivním postojem dokážou lépe čelit všemu, co může v jejich životech při komunikaci se zdravotníky nastat.

36. český a slovenský epileptologický sjezd

70. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie

24.–25. 10. 2024 | Central Park Flora, Olomouc

PŘEDSEDA SJEZDŮ

- prof. MUDr. Ing. Petr Hlušítk, Ph.D.

ODBORNÁ GARANCE

- Česká liga proti epilepsii
- Slovenská liga proti epilepsii
- Česká společnost pro klinickou neurofyzologii ČLS JEP

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 8. 2024: 3 000 Kč
- od 1. 9. 2024: 3 500 Kč
- při registraci na místě: 3 800 Kč

POŘADATEL

- SOLEN, s. r. o., ve spolupráci
s Neurologickou klinikou FN Olomouc

AKTIVNÍ ÚČAST

- Máte-li zájem o aktivní účast
v odborném programu sjezdů, přihlaste se
na www.sjezdvolomouci.cz

AKREDITACE

Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře.

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

s velkým potěšením si Vás dovoluujeme pozvat na 36. český a slovenský epileptologický sjezd, pořádaný současně se 70. českým a slovenským sjezdem klinické neurofyzologie 24.–25. 10. 2024 v hotelu Central Park Flora v centru Olomouce.

Sjezd organizuje Česká a Slovenská liga proti epilepsii jako setkání neurologů a dětských neurologů z ambulancí i klinických pracovišť, ale i psychologů, genetiků, radiologů a dalších specialistů podílejících se na péči o nemocné s epilepsií; kolegů z řad středního zdravotního personálu (sester, EEG laborantek, apod.), jakož i neurovědčů zapojených do epileptologického výzkumu. Věříme, že půjde o skvělou příležitost sdílet řadu nových poznatků a zkušeností z klinické praxe i experimentální epileptologie.

Hlavním tématem letošního sjezdu bude semiologie epileptických záchvatů. S radostí informujeme, že hlavním řečníkem v této sekci bude Dr. Laura Tassi z „Claudio Munari“ Epilepsy Centre, Milano, Itálie: neuroložka, neurofyzioložka, celosvětově uznávaná kapacita v oblasti video-EEG monitorování a předoperační diagnostiky dětských i dospělých pacientů s epilepsií.

Dalšími tématy sjezdu budou například epilepsie u žen, věkově vázané epilepsie, epileptochirurgie a v neposlední řadě vzrušující vývoj v oblasti epileptologického výzkumu, diagnostických metod a inovativních terapeutických přístupů. Naším cílem je poskytnout vám, prostřednictvím přednášek, workshopů a diskuzí, nejmodernější poznatky přínosné pro vaši každodenní praxi.

Zároveň doufáme, že kongres bude perfektní příležitostí pro navázání nových kontaktů s kolegy a sdílení zkušeností. Historické město Olomouc s neopakovatelným geniem loci nám poskytne skvělé zázemí pro odbornou i společenskou část programu.

Těšíme se na osobní setkání v říjnu v Olomouci!

Za organizační výbor,

prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.

MUDr. David Krýsl, Ph.D.

Registraci, nejaktuálnější organizační informace a plánovaný program naleznete na
www.sjezdvolomouci.cz



Adherence k léčbě u roztroušené sklerózy: kazuistiky tří pacientek na vysoce účinné terapii ocrelizumabem

MUDr. Jana Pavlíčková, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je chronické a nevyléčitelné autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Cílem choroby modifikující léčby (DMT – disease modifying therapy) je zpomalit progresi onemocnění, zabránit relapsům a zvýšit celkovou kvalitu života pacienta. Adherence označuje míru spolupráce pacienta při léčbě a je nezbytná pro účinnou léčbu. Non-adherence je spojená s rizikem progresse disability a se zvýšenými náklady na zdravotní péči. Cílem tohoto článku je představení tří kazuistik pacientů s vysoce účinnou terapií (HET – high efficacy therapy). První pacientka je léčena HET od počátku choroby a má výbornou adherenci. Druhá kazuistika referuje o pacientce s non-adherencí na interferonu beta s následnou těžkou atakou po vysazení léčby. Pacientka je nyní stabilizovaná na ocrelizumabu. Třetí pacientka měla nežádoucí účinky na perorální léčbě dimethyl fumarátem a byla také převedena na ocrelizumab.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, adherence, vysoce účinná terapie.

Adherence to treatment in multiple sclerosis: case reports of three female patients on high-efficacy therapy with ocrelizumab

Multiple sclerosis (MS) is a chronic and incurable autoimmune disease of the central nervous system (CNS). The goals of disease-modifying therapy (DMT) are to slow down disease progression, prevent relapses, and increase the overall quality of life of the patient. Adherence refers to the degree to which a patient complies with prescribed treatment and as such is required for the treatment to be effective. Non-adherence is associated with a risk of disability progression and increased healthcare costs. The aim of the article is to present three case reports of female patients on high-efficacy therapy (HET). Patient 1 has been treated with HET since disease onset and has excellent adherence. The second case report presents a patient with non-adherence to interferon beta with a subsequent severe attack following treatment discontinuation. The patient is now stabilized with ocrelizumab. Patient 3 had experienced adverse effects while on oral treatment with dimethyl fumarate and was also switched to ocrelizumab.

Key words: multiple sclerosis, adherence, high-efficacy therapy.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, nemocí trpí na celém světě přibližně 2,8 milionu lidí (Walton, 2020). Postihuje většinou mladé lidi v produktiv-

ním věku. RS je charakterizována demyelinizací, zánětem a neurodegenerací mozku a míchy, což může vést k významnému kognitivnímu a neurologickému postižení. Nejčastější formou onemocnění je relaps-remitentní RS, která představuje asi 85 %

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(3):240-245

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.019>

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2024

Článek přijat k publikaci: 23. 3. 2024

MUDr. Jana Pavlíčková, Ph.D.

jana.pavlickova@vfn.cz

případů, pro tuto formu jsou typické relapsy – ataky onemocnění (Mc Gingley, 2021). Po 10–15 letech RRMS se onemocnění vyvíjí do sekundárně progresivní formy RS. Léčbu můžeme rozdělit na akutní léčbu ataky kortikosteroidy a chronickou léčbu imunomodulační, do této skupiny patří tzv. DMT (disease modifying therapy) ovlivňující přirozený průběh nemoci. DMT byla vyvinuta na základě pokroku v porozumění patogenetickým a imunologickým procesům, které se u RS uplatňují. Cílem imunomodulační léčby je snížení počtu a tíže relapsů, zpomalení progresu neurologického postižení, dalším cílem léčby je absence nových lézí a atrofie na magnetické rezonanci (MR), mluvíme o tzv. konceptu NEDA 4 (no evidence of disease activity). Naším cílem jsou tedy při DMT pacienti bez klinické a radiologické aktivity nemoci (Giovannoni, 2015). Vzhledem k tomu, že ireverzibilní neurodegenerace se bohužel objevuje již v časně fázi nemoci, je důležité léčbu zahájit co nejdříve (Tintore, 2008). Ze studií, které sledovaly přirozený průběh nemoci, víme, že pokud je nemoc neléčená, dochází u pacientů do 10–20 let k rozvoji trvalé invalidity. V posledních letech došlo k obrovskému pokroku v léčbě tohoto onemocnění (Tintore, 2019), v současné době můžeme pacientovi nabídnout více než 15 preparátů s různou formou aplikace: injekční forma – subkutánní nebo intramuskulární podání, perorální léky, infuze – intravenózní podání. V ČR můžeme pacienta léčit těmito léky: teriflunomid (Aubagio), interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaferon), peginterferon beta-1a (Plegridy), glatiramer acetát (Copaxone), fingolimod (Gilenya, Fingolimod), ponosimod (Ponvory), siponimod (Mayzent), ozanimod (Zeposia), dimethyl fumarát (Tecfidera), kladribin (Mavenclad), alemtuzumab (Lemtrada), natalizumab (Tysabri), ocrelizumab (Ocrevus) a ofatumumab (Kesimpta). DMT se liší účinností, způsobem podání, mechanismem účinku, dávkovacím schématem, snášenlivostí a bezpečnostním profilem (Torkildsen, 2017). Účinnost těchto léků přímo závisí na pacientově adhezenci k léčbě (Wingerchuk, 2016). RS je nevléčitelné onemocnění, proto je imunomodulační léčba chronická a celoživotní (poznámka: až na výjimky imunorekonstituční terapie) a důležitou roli v procesu léčby hraje adherence pacienta k terapii (Burks, 2017).

Adherence pacienta k léčbě

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO – World Health Organization) je adherence definována jako rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv a dodržování režimových opatření) shoduje s doporučením poskytovatele zdravotní péče nebo s léčebnými standardy (Sabate, 2003). Zahrnuje pacientovo přijetí léčby, vytrvání a ochotu v léčbě pokračovat. Adherence je chápána buď jako synonymum compliance, nebo jako nadřazený pojem pro compliance (shodu s doporučeným léčebným režimem) a perzistenci (kontinuitu pokračování léčby po doporučenou dobu), compliance má pasivnější význam (Vytřísalová, 2009). Adherence pacienta k léčbě ovlivňuje účinnost medicíny, špatná nebo žádná adherence může mít za následek selhání léčby a progresi nemoci. Léky, které pacient neužívá, nemohou fungovat. Léčba chronických onemocnění jako RS je pro lékaře výzva, v roce 2009 WHO zjistila, že pouze 50 % pacientů s chronickým onemocněním dodržuje léčbu. Adherence k DMT u RS se pohybuje v širokém rozmezí od 41 % do 93 % (Di Battista, 2013; Burks, 2017). Pacienti, kteří byli pravidelně léčeni, měli významně nižší míru závažných relapsů a nižší celkové náklady na léčbu v průběhu dvou let (Ivanova, 2012). Adherence k léčbě u pacientů s RS je komplexní problém a závisí na mnoha faktorech – individuálních faktorech každého pacienta, typu léku, způsobu aplikace, komorbiditách, osobních preferen-

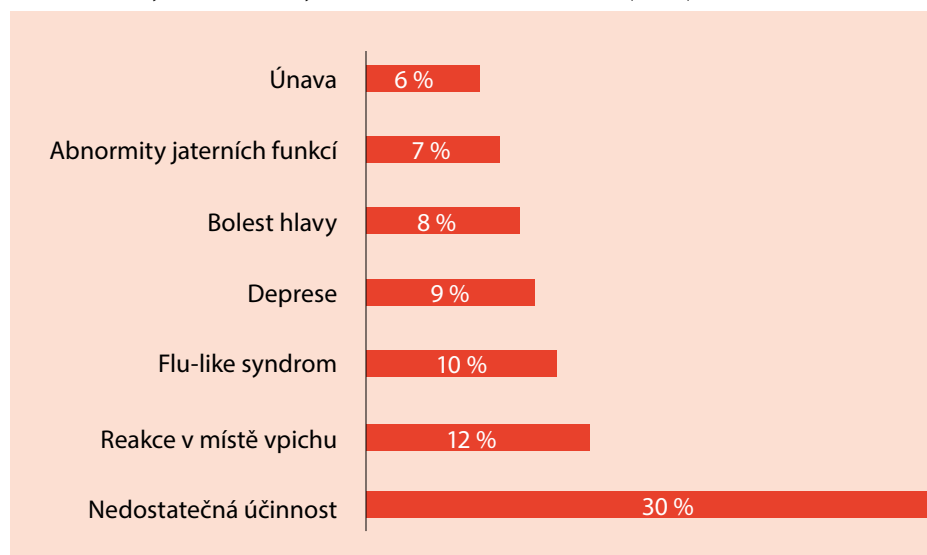
cích a životním stylu. Nejčastější příčinou špatné adherence u RS je zapomnětlivost. U injekčních forem léčby je horší adherence než u perorálních forem léků (Duquette, 2019). K přerušení terapie pro nežádoucí účinky dochází většinou do šesti měsíců od zahájení léčby, při selhání terapie z důvodů neúčinnosti je tomu většinou později, nejčastější důvody k ukončení léčby interferonem beta jsou uvedeny v grafu 1 (převzato z Hradílek, 2012). Další studie (Pardo, 2022, viz Graf 2) sledovala 1 710 pacientů po dobu 2 let, v porovnání s pacienty na perorálních preparátech – fingolimod, teriflunomid, dimethyl fumarát (55 %), injekčních preparátech (35 %) a intravenózním natalizumabu (55 %) měli pacienti na ocrelizumabu vysokou adhezenci k léčbě (80 %). V porovnání s ostatními léky (54 % perorální léčba, 33 % injekční, 55 % natalizumab) byla u ocrelizumabu také zaznamenána nejvyšší perzistence (75 %) (Graf 2).

Faktory non-adherence lze rozdělit do tří skupin

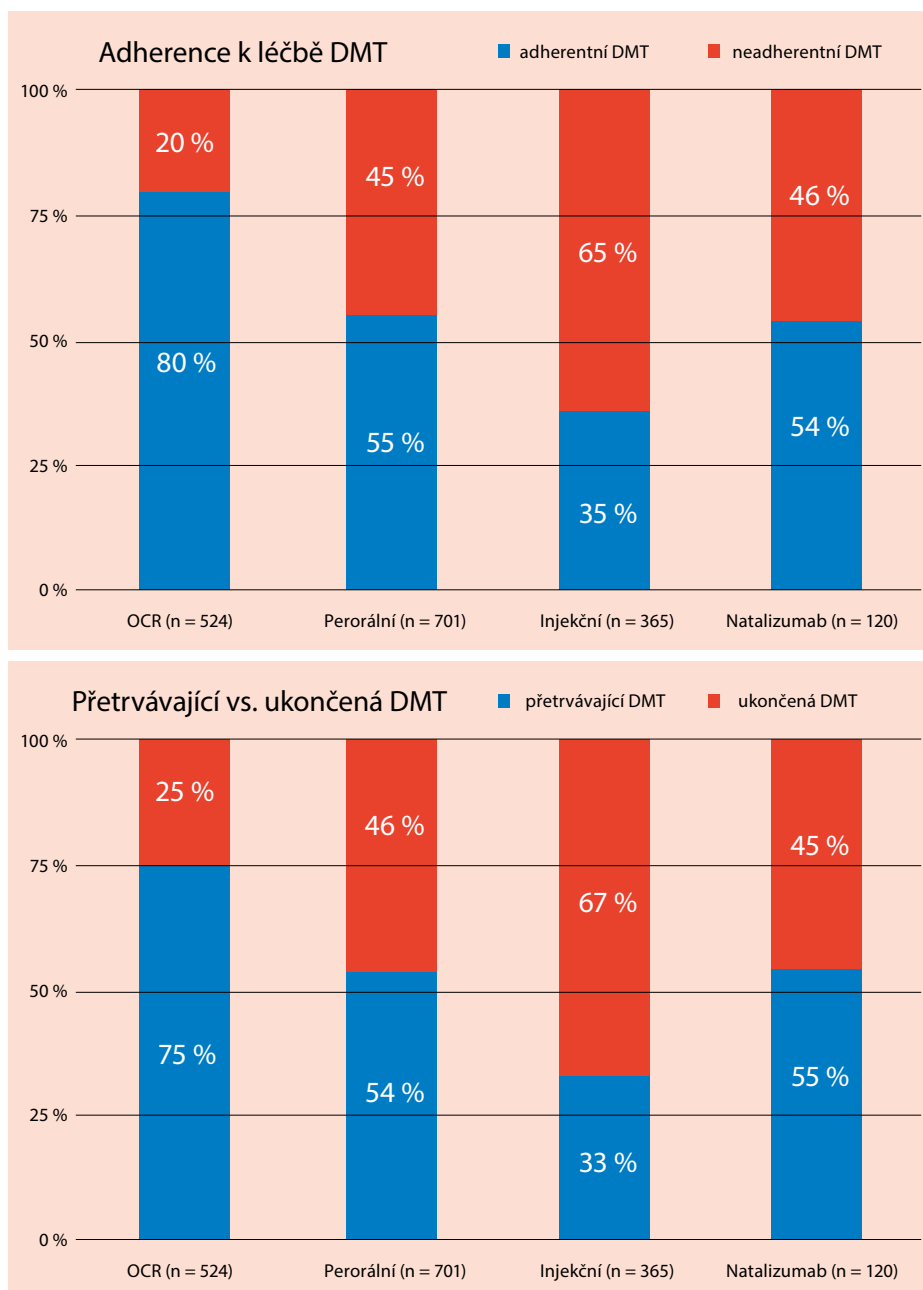
(Koltuniuk, 2022; Hradílek, 2012, Graf 1):

1. Faktory týkající se léků:
 - nežádoucí účinky: flu-like syndrom, reakce v místě vpichu u interferonu beta, zrudnutí a gastrointestinální obtíže u dimethyl fumarátu, alopecie u teriflunomidu,
 - infekční komplikace: výskyt infekcí u DMT se pohybuje v rozmezí od 0,2 do 2,6 % (Winkelmann, 2016). Jedná se například o infekce horních či dol-

Graf 1. Důvody k ukončení léčby interferonem beta v běžné klinické praxi (převzato z Hradílek, 2012)



Graf 2. Adherence a persistence k léčbě DMT



OCR: ocrelizumab; perorální preparáty: teriflunomid, dimethyl fumarát, fingolimod, Injekční preparáty: (i. m., s. c.) interferon beta 1a/b, glatiramer acetát, intravenózní natalizumab.

Zdroj: Pardo G, Pineda ED, Ng CD, et al. Adherence to and Persistence with Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis Over 24 Months: A Retrospective Claims Analysis. *Neurology and Therapy*. 2022;11(1):337-351. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00319-3>.

ních dýchacích cest, infekce močových cest, virové infekce způsobené virem varicella zoster (VZV) nebo herpes simplex (HSV), chřipku, covid-19. Podle závažnosti dělíme infekční komplikace na lehké, středně těžké a závažné. Mezi závažné komplikace patří progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), je způsobena John-Cunningham virem (JCV). Vyskytuje se hlavně u pacientů léčených natalizumabem. Velmi důležitá

je farmakovigilance, pravidelné kontroly u lékaře s monitorací krevního obrazu a zánětlivých parametrů. Nové léky jsou sice efektivnější, ale mohou přinášet riziko závažnějších infekcí,

- nedostatečný efekt, selhání léčby,
- složitost aplikace, složitost léčebného schématu, frekvence podání (zapomínání při častější aplikaci), polypragmatie, cena léků, skladování léků.

2. Faktory týkající se osoby pacienta: přístup pacienta k sobě a nemoci, strach z jehel (needle phobia), kognitivní postižení, porucha motoriky horních končetin, psychické komorbidity – hlavně deprese až u 60 % pacientů s RS (Pucak, 2007), stres a schopnost ho zvládat, kulturní a náboženské faktory.
3. Zevní faktory: vztah mezi pacientem a poskytovatelem zdravotní péče – důvěra v léčbu, lékaře, porozumění léčbě, logistika péče (např. vzdálenost nebo doprava do centra), zaměstnání, podpora rodiny.

Možnosti ovlivnění adherence u pacientů s RS

Existuje řada způsobů, jak adherenci ovlivnit. Hlavní roli hraje v tomto směru lékař a další zdravotníci. Pacient by měl být o nemoci i léčbě pečlivě informován, je nutné dostatečně odůvodnit příslušné léčebné postupy, seznámit pacienta s nežádoucími účinky včetně možnosti jejich ovlivnění. Výběr vhodného léku bychom pacientovi měli „ušít na míru“ na základně prognostických markerů, reprodukčních plánů, komorbidit, osobnosti, preferencí a životního stylu.

Cílem tohoto článku je představení tří kazuistik pacientů s různou adherencí k DMT léčbě, které spojila v závěru vysoce účinná terapie ocrelizumabem.

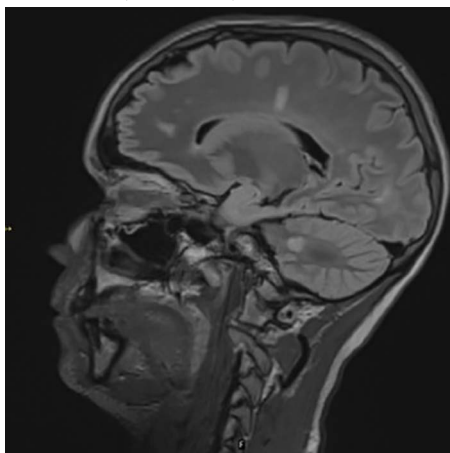
Kazuistika č. 1: 30letá pacientka s HET od počátku onemocnění

Třicetiletá pacientka s anamnézou mígrény od dětství byla v r. 2023 odeslána ze spádového neurologického oddělení pro zhoršení hybnosti pravé horní končetiny, v objektivním neurologickém nálezu byla lehká akrální paréza pravé ruky (Expanded disability status scale – EDSS 2,0). Na magnetické rezonanci (MR) (Obr. 1, 2) byla popsána ložiska bílé hmoty frontálně vlevo, dále v oblasti corpus callosum a prstenčitě se sytící demyelinizace v pravém mozečkovém pedunkulu (Obr. 2), na krční míše bylo patrné ložisko v úrovni obratle C2/C3. V likvoru bylo nalezeno 20 oligoklonálních pásů bez korelátu v séru, tím byla diagnóza první ataky demyelinizačního onemocnění typu RS potvrzena. Za hospitalizace byla pa-

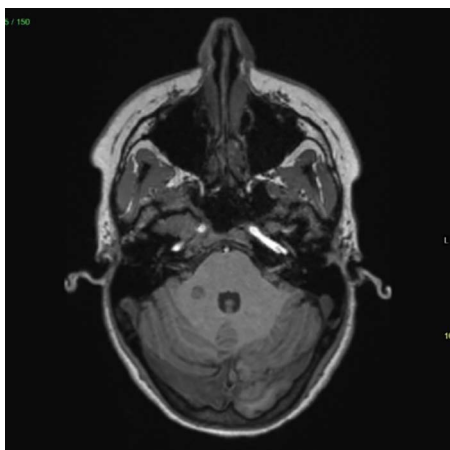
cientka přeléčena celkem 3 g Solumedrolu s následným taperem Medrolu. Vzhledem k významnému nálezu na MR (gadolinium enhancující a zároveň infratentoriální ložisko – viz Obr. 1, 2 a míšňí léze) pacientka splňovala úhradová kritéria k zahájení vysoce účinné terapie ocrelizumabem. Po rehabilitaci a léčbě došlo k další úpravě jemné motoriky pravé ruky, pacientka je jeden rok od diagnózy klinicky i radiologicky stabilní, na kontrolní MR šest měsíců od zahájení léčby nejsou nová ložiska. Pacientka léčbu velmi dobře toleruje, měla 1x infekci dolních močových cest s nutností antibiotické léčby, žádné jiné infekční komplikace nereferovala. Na léčbě jí nejvíce vyhovuje frekvence podání jednou za 6 měsíců a možnost plánování těhotenství.

Ocrelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti CD20 povrchovému antigenu B-lymfocytů (proto tzv. anti-CD20 terapie). Ocrelizumab byl jako

Obr. 1. Kazuistika 1, MR mozku, FLAIR sekvence, sagitální řez, ložiska supratentoriálně + infratentoriálně (pravý mozečkový pedunkulus)



Obr. 2. Kazuistika 1, MR mozku, MP-RAGE, T1 vážená sekvence, transversální řez, ložisko v pravém mozečkovém pedunkulu (8 × 8 mm)



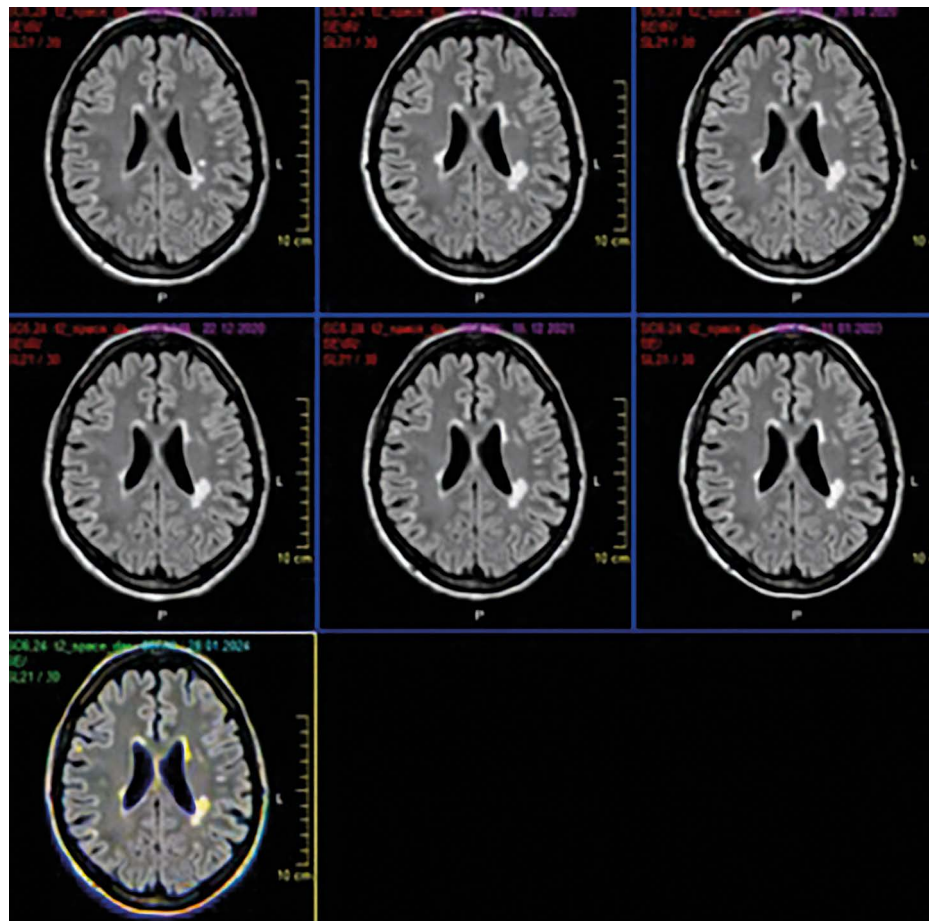
první lék v léčbě RS schválen v ČR po první atace od 1. ledna 2022 u pacientů s významným nálezem na MR (přítomnost T1 Gd+ léze a/ nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Změna úhradových kritérií a vstup ocrelizumabu do první linie léčby byl zcela průlomový fakt pro nově diagnostikované pacienty, zahájení HET od počátku choroby mění prognózu pacientů (He, 2020). Lék má příznivý bezpečnostní profil, ale je třeba myslet na výskyt závažnějších infekcí a nepodceňovat možné symptomy, pacientka je při každé kontrole poučena. Velkou výhodou ocrelizumabu je vysoká adherence až 80 % (Pardo, 2022), a to zejména díky intravenóznímu podání dvakrát ročně (Graf 2), což potvrzuje i naše kazuistika.

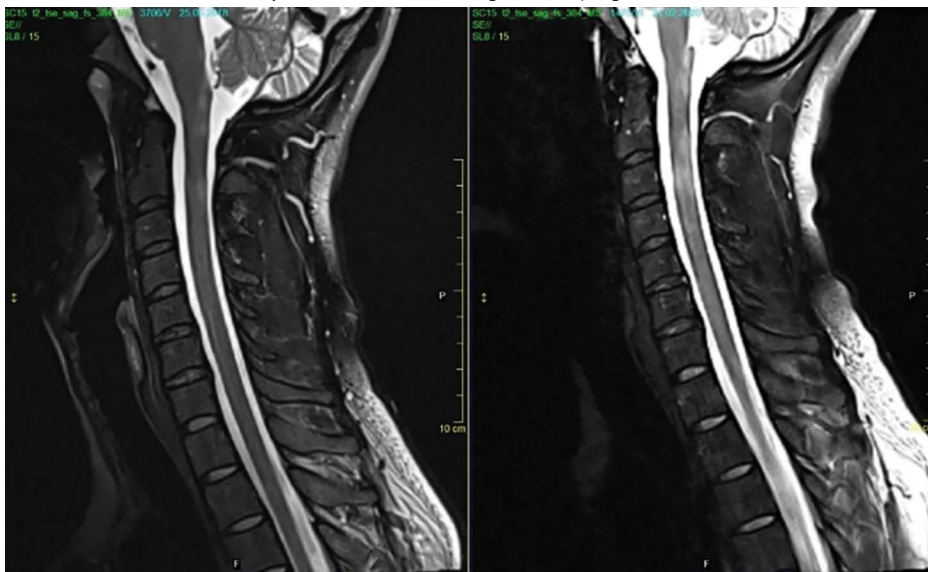
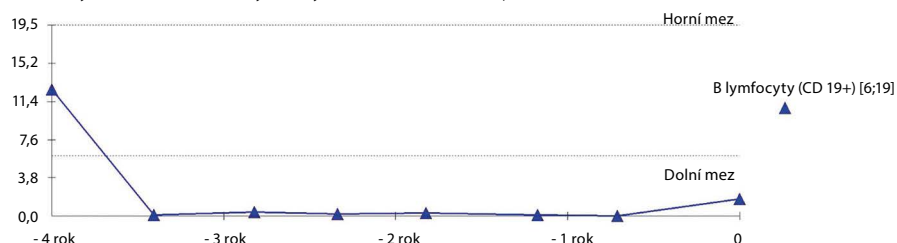
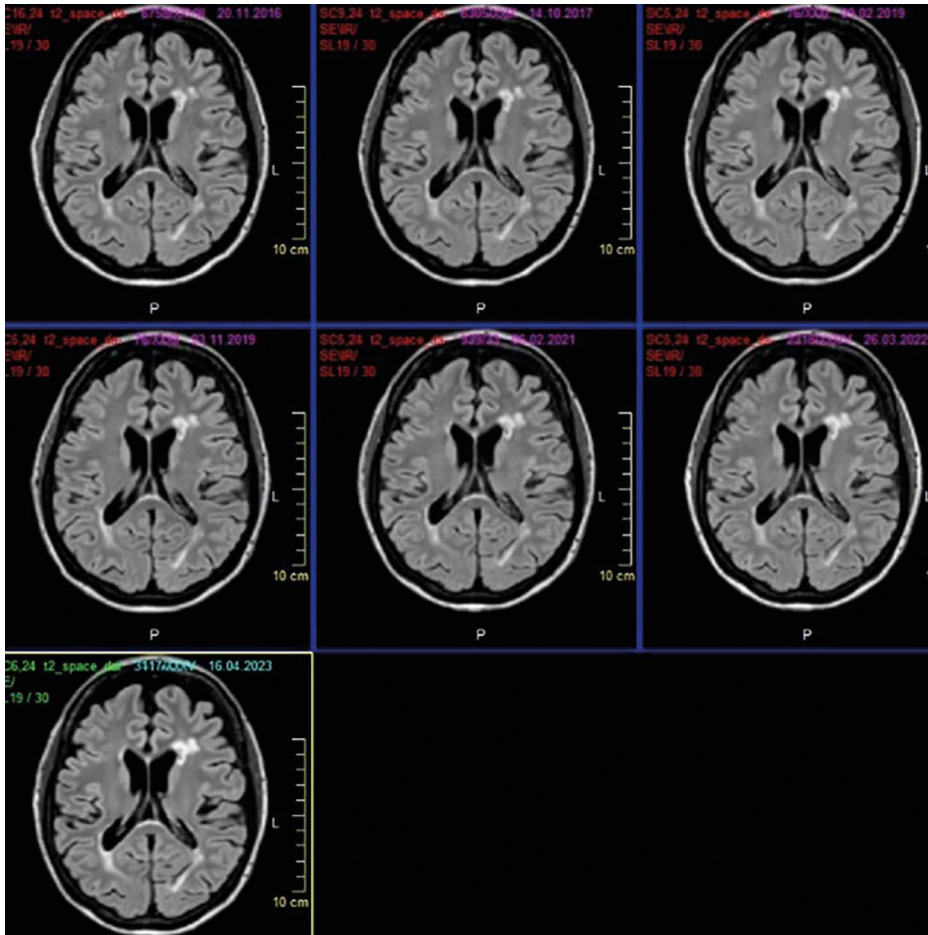
Kazuistika č. 2: 20letá pacientka se špatnou adherencí na terapii interferonem beta s následným vysazením a těžkou atakou, nyní čtyři roky stabilizovaná na terapii ocrelizumabem

Dvacetiletá pacientka byla diagnostikována v r. 2011, kdy měla oboustranný zánět

očního nervu a následně míšňí ataku, na MR mozku (Obr. 3) a v likvoru byl typický nález pro RS, protilátky proti AQP-4 (aquaporin 4) a MOG (myelinový oligodendrocytární glykoprotein) byly negativní. Po zaléčení 3 g Solumedrolu se vizus na obou očích a parastezie rukou kompletně upravily, pacientka měla minimální neurologický deficit EDSS 1,5. V r. 2011 u pacientky byla zahájena léčba interferonem beta (Rebif 44). Pacientka léčbu velmi špatně tolerovala, udávala těžký flu-like syndrom po aplikaci (zvýšená teplota, bolesti hlavy, svalů, únava) a erytém v místě vpichu. Pacientka měla typický výskyt nežádoucích účinků léčby interferonem beta (Graf 1). U pacientky došlo ke zhoršení depresivních obtíží během léčby, v laboratoři byl normální nález jaterních testů. Byla opakovaně poučena, jak může chřipkové symptomy zmírnit a jak ošetřovat reakce v místě vpichu, dávka interferonu byla změněna na Rebif 22. Pacientka ale přesto v r. 2012 na vlastní žádost léčbu ukončila. Do RS centra docházela nepravidelně, léčbu stále odmítala, měla horší compliance i ostatních faktorů, za celou dobu nepřestala kouřit, na

Obr. 3. Kazuistika 2, MR mozku, FLAIR sekvence, transversální řezy, vývoj magnetické rezonance od r. 2018 do r. 2024 – progresse ložisek u pacientky po přerušení léčby



Obr. 4. Kazuistika 2, MR míchy, T2 vážená sekvence, sagitální řez, progresse míšních ložisek během dvou let**Obr. 5.** Dynamika CD 19+ B lymfocytů v krvi během terapie**Obr. 6.** Kazuistika 3, MR mozku, FLAIR sekvence, transversální řezy, vývoj na léčbě od r. 2016 do r. 2023, lehká progresse v r. 2019

MR mozku docházela nepravidelně. V srpnu 2019 rozvinula středně těžkou míšní ataku, na MR byly známky radiologické aktivity, ale pacientka léčbu stále odmítala. V lednu 2020 byla hospitalizována pro těžkou kmenovou ataku s opsklonem, dysartrií, levostranným neocerebellárním a paleocerebellárním syndromem (EDSS 3,5). Kontrolní MR mozku a míchy ukázalo výraznou progresi nálezu – 25 nových ložisek supra- a infratentoriálně, i míšní nález byl u pacientky závažný (Obr. 3 a 4). Možnosti akutní terapie byly vyčerpány, pacientka dostala celkem 6 g Solumedrolu, absolvovala 7 plazmaferez a v únoru 2020 kúru 20 g intravenózních imunoglobulinů (IVIg). Na léčbě došlo k mírnému zlepšení obtíží (EDSS 3,0), u pacientky byla zvažována léčba natalizumabem, ale měla vysoký titr JCV 2,7. Vzhledem k agresivnímu průběhu ataky a JCV pozitivitě jsme se proto rozhodli k zahájení terapie ocrelizumabem. Pacientka je nyní čtyři roky na antiCD20 terapii klinicky stabilizovaná, MR mozku a míchy je bez nových ložisek, na obrázku 5 je graficky zobrazena dynamika CD 19+ B lymfocytů v krvi během léčby. Léčba jí vyhovuje, do centra dochází pravidelně, i přes úvodní non-compliance na interferonu beta máme nyní při infuzní terapii jistotu compliance pacienta, od ledna 2021 přestala kouřit. Na léčbě měla běžné infekty horních dýchacích cest (bronchitidy) a v letech 2021, 2022 a 2023 prodělala covid-19 bez větších komplikací.

Kazuistika č. 3: špatná adherence k dimethyl fumarátu pro setrvalý flush

Ve třetí kazuistice bych ráda představila v minulosti klasický eskalační model léčby roztroušené sklerózy u pacientky, u které selhala terapie interferonem beta. Zároveň měla špatnou adherenci k léčbě dimethyl fumarátem a nakonec je velmi dobře kompenzována na vysoce účinné terapii ocrelizumabem. Pětašedesátiletá pacientka začala léčbu v r. 1997 na interferonu beta. V r. 2009 byla pro 2 středně těžké ataky (paraparéza dolních končetin, syndrom zadních míšních provazců, EDSS 4,0) eskalována na terapii natalizumabem a pro vzestupný titr JCV byla pacientka převedena v r. 2015 na léčbu dimethyl fumarátem (Tecfiderou). Zahájení léčby dobře tolerovala, gastrointestinální obtíže byly na počátku minimální. V průběhu terapie ale pacientku limitoval setrvalý flush (zrudnutí po

podání dávky), který trval více než 60 minut, zrudla v obličeji, měla nával horka a intenzivní svědění celého těla. Adherenci jsme se u pacientky snažili zlepšit sníženou dávkou léku, užitím při jídle a symptomatickou medikací (Acylpyrin, Ibuprofen), ale zrudnutí bylo pro pacientku stále velmi nepříjemné. Pacientka proto občas léky neužívala, neměla tedy 100% adherenci k léku, což mohlo vést k mírné progresi na magnetické rezonanci r. 2019 (Obr. 6), klinicky byla pacientka bez ataky. Proto jsme se s pacientkou dohodli na změně léčby na ocrelizumab. Pacientka je

na léčbě od r. 2019 stabilní, neurologický náález se nezměnil (EDSS 4,0), s léčbou je spokojená, terapii nedoprovází závažné nežádoucí účinky. Zrudnutí po podání dávky je při léčbě dimethyl fumarátem velmi častým jevem (37 % pacientů), důvodem k ukončení léčby je u 4 % pacientů (Phillips, 2015; Biogen Australia Pty Ltd. Tecfidera Australian product information, 2017).

Závěr

U léčby chronických onemocnění, jako je roztroušená skleróza, je adherence nezbytnou

podmínkou úspěšné léčby. Monitorování adherence k léčbě by mělo být součástí běžné klinické praxe, protože non-adherence může vést k progresi disability a zhoršení prognózy nemoci. Na třech kazuistikách jsme demonstrovali vysokou adherenci a perzistenci na terapii vysoce účinným lékem ocrelizumabem.

Snímky magnetické rezonance použity se souhlasem prof. Vaněčkové z archivu Radiologické kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

LITERATURA

1. Biogen Australia Pty Ltd. Tecfidera Australian product information. <http://www.guildlink.com.au/gc/ws/bd/rss.cfm?product=bdptecf10917>. Accessed Feb 6 2017.
2. Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:251-260. doi: 10.2147/CEOR.S130334. PMID: 28496344; PMCID: PMC5417677.
3. Di Battista G, Bertolotto A, Gasperini C, et al. Multiple Sclerosis State of the Art (SMART): A Qualitative and Quantitative Analysis of Therapy's Adherence, Hospital Reliability's Perception, and Services Provided Quality. *Mult Scler Int.* 2014;2014:752318. doi: 10.1155/2014/752318. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25215236; PMCID: PMC4158464.
4. Duquette P, Yeung M, Mouallif S, et al. A retrospective claims analysis: Compliance and discontinuation rates among Canadian patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210417. doi: 10.1371/journal.pone.0210417. PMID: 30640935; PMCID: PMC6331106.
5. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):329-33. doi: 10.1016/j.msard.2015.04.006. Epub 2015 May 8. PMID: 26195051.
6. He A, Merkell B, Brown JW, et al.; MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199096.
7. Hradílek P. Adherence k léčbě u roztroušené sklerózy. *Neurol.*

praxi. 2012;13(3):155-158.

8. Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, et al. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J Med Econ.* 2012;15(3):601-9. doi: 10.3111/13696998.2012.667027. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22376190.
9. Koltuniuk A, Chojdak-Lukasiewicz J. Adherence to Therapy in Patients with Multiple Sclerosis-Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2203. doi: 10.3390/ijerph19042203. PMID: 35206387; PMCID: PMC8872308.
10. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 2021;325(8):765-779. doi: 10.1001/jama.2020.26858. Erratum in: *JAMA.* 2021;325(21):2211. PMID: 33620411.
11. Pardo G, Pineda ED, Ng CD, et al. The Association Between Persistence and Adherence to Disease-Modifying Therapies and Healthcare Resource Utilization and Costs in Patients With Multiple Sclerosis. *J Health Econ Outcomes Res.* 2022;9(1):111-116. doi: 10.36469/jheor.2022.33288. PMID: 35586512; PMCID: PMC9043544.
12. Phillips JT, Selmaj K, Gold R, et al. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate. *Int J MS Care.* 2015;17(5):236-43. doi: 10.7224/1537-2073.2014-069. PMID: 26472945; PMCID: PMC4599361.
13. Pucak ML, Carroll KA, Kerr DA, et al. Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. *Dialogues Clin*

Neurosci. 2007;9(2):125-39. doi: 10.31887/DCNS.2007.9.2/mpucak. PMID: 17726912; PMCID: PMC3181849.

14. Sabaté E, et al. Adherence to Long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: Health organization, 2003.
15. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(1):53-58. doi: 10.1038/s41582-018-0082-z. PMID: 30315270.
16. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol.* 2008;255(Suppl. 1):37-43. doi: 10.1007/s00415-008-1006-4. PMID: 18317675.
17. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol.* 2016;23(Suppl 1):18-27. doi: 10.1111/ene.12883. PMID: 26563094; PMCID: PMC4670697.
18. Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009;20.
19. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
20. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ.* 2016;354:i3518. doi: 10.1136/bmj.i3518. PMID: 27549763.
21. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, et al. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):217-33. doi: 10.1038/nrneuro.2016.21. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26943779.

KNIŽNÍ NOVINKA



NEUROREHABILITACE

DRUHÉ, PŘEPRACOVANÉ A ROZŠÍŘENÉ VYDÁNÍ

Marcela Grünerová Lippertová et al.

Většina neurologických onemocnění zanechává dlouhodobé nebo trvalé následky různého rozsahu. Stále stoupá zvláště počet pacientů s těžkým, dříve smrtelným poškozením mozku, kteří přežijí, ale se závažným funkčním postižením. Z etických a zdravotně politických důvodů je základním požadavkem, aby pacienti dosáhli po ukončení akutní lékařské péče co nejlepší kvality života a soběstačnosti a aby znovu našli své místo ve společnosti.

Kvalita života pacientů závisí zejména na rychlém zahájení neurorehabilitace, která se provádí kontinuálně: od fáze akutní hospitalizace přes lůžkovou a ambulantní rehabilitaci až k sociálnímu, rodinnému a pracovnímu zařazení.

Neurologických deficitů, vzniklých následkem mozkového poškození, je velké množství a různá je i jejich závažnost – proto vyžadují vysoce individuální a komplexní odborný přístup. Včasná neurorehabilitace by měla začínat již na neurologickém nebo neurochirurgickém oddělení intenzivní péče (ARO, JIP) a je integrována součástí terapie.

Nové, zcela přepracované a výrazně rozšířené vydání monografie **Neurorehabilitace** podává přehled současných terapeutických možností v rehabilitaci těchto pacientů. Významný pokrok v oblasti neurověd umožnil rozšířit a doplnit léčbu na základě poznatků o neuronální plasticitě a reorganizaci, proto hlavní autorka přizvala ke spolupráci další odborníky, kteří text obohatili o nová hlediska a specializované interdisciplinární postupy.

Praha: Galén, 2024, 345 s. – Druhé vydání, 195x280 mm, vázané, barevně, 2000 Kč, ISBN 978-80-7492-708-9

Kontakt: Galén, spol. s r.o., Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel. 602 139 914, e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

Vzdělávejte se s Neurologií pro praxi



Vzdělávací akce

- **16. valašsko-lašské neurologické sympozium, Karolinka**
 - 13.–14. 9. 2024, www.vlns.cz
- **4. dny praktické neurologie, Ústí nad Labem**
 - 3.–4. 10. 2024, www.neuusti.cz
- **36. český a slovenský epileptologický sjezd, Olomouc**
 - 24.–25. 10. 2024, www.sjezdvolomouci.cz
- **70. český a slovenský sjezd klinické neurologie, Olomouc**
 - 24.–25. 10. 2024, www.sjezdvolomouci.cz
- **37. český a slovenský neurologický sjezd, Ostrava**
 - 27.–29. 11. 2024, www.csns2024.cz
- **12. dny praktické neurologie, Plzeň**
 - 29.–30. 1. 2025, www.neuplzen.cz
- **22. sympozium praktické neurologie, Brno**
 - 5.–6. 6. 2025

On-line kurzy na www.online.solen.cz

- **Úskalí klinické imunosupresivní léčby**
 - odborný garant MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA
 - aktivní do: 31. 10. 2024
 - počet kreditů: 2
- **On-line kurz pro praktické neurology 2/23**
 - odborná garantka MUDr. Marta Vachová
 - aktivní do: 30. 11. 2024
 - počet kreditů: 2
- **Propojení Fabryho choroby: diagnostika a léčba u pacientů s Fabryho chorobou**
 - odborný garant prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
 - aktivní do: 31. 3. 2025
 - počet kreditů: 2
- **Našli jsme vzácného pacienta – hledejme dál**
 - odborný garant: doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.
 - aktivní do: 30. 4. 2025
 - počet kreditů: 2
- **Zaostřeno na syndrom Dravetové**
 - odborný garant: doc. MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.
 - aktivní do: 30. 4. 2025

Podcasty

- **Kdy mám zdravotní a sociální systém podávat pomocnou ruku?** – Mgr. Hana Potměšilová, BA, Dis.
- **Jak být oporou onkologicky nemocnému člověku** – PhDr. Ing. Martin Pospíchal, Ph.D.
- **Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením** – Mgr. Hana Potměšilová, BA, Dis.
- **Závratě z pohledu fyzioterapeuta** – doc. MUDr. Ondřej Čakrt, Ph. D.
- **Co jsou závratě?** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví** – JUDr. Šárka Špeciánová, Ph.D.

Nabídka e-shopu

- **Rehabilitace při léčbě roztroušené sklerózy** – kolektiv autorů
 - Cena: 90 Kč
- **Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou** – kolektiv autorů
 - Cena: 180 Kč
- **Symptomy u roztroušené sklerózy a možnosti jejich řešení** – doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., a kol.
 - Cena: 100 Kč
- **Vzácná onemocnění 2** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
 - Cena: 110 Kč

Knihy ke stažení ZDARMA

- **Akutní stavy v dětské neurologii** – doc. MUDr. Štefania Aulická, Ph.D., a kol.
- **Vzácná onemocnění** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., a kol.
- **Zdravotnické potvrzení pro potřeby celního prohlášení** (pro pacienty s RS)

Sledujte www.solen.cz a získajte nejaktuálnější informace o možnostech vzdělávání.





21. symposium praktické neurologie

6.–7. 6. 2024
BRNO

21. ročník Symposia praktické neurologie
navštívilo téměř 300 odborníků.



Letošní 21. ročník Symposia praktické neurologie zahájil prezident akce **prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN.**



Hojně navštíveným byl blok přednášek o **neurooftalmologii pod vedením doc. MUDr. Jany Preiningerové Lízové, Ph.D.** Problematiku očního nervu rozebrala ve svých přednáškách z neurologického pohledu a velmi zajímavý byl i pohled oftalmologa **MUDr. Pavla Diblíka, MBA.**



Letošní ročník Symposia navštívilo téměř 300 odborníků, kteří diskutovali nejen v rámci odborného programu, ale také v kuloárech. Celé Symposium se neslo v duchu milých setkání.



Ve čtvrtek v podvečer jsme pro vás připravili stejně jako v předchozích letech **soutěžní blok kazuistik**, do kterého se se svými sděleními přihlásilo pět mladých lékařů. Jako **nejlepší sdělení účastníci Symposia zvolili práci MUDr. Sabiny Flašarové (uprostřed)** a kol. z FN Brno s názvem Okohybná porucha – diagnostická výzva.



Ani letošní ročník Symposia nebyl ochuzený o předání **Ceny Arnolda Picka za nejlepší sdělení z praxe publikované v Neurologii pro praxi**. Cenu Arnolda Picka za rok 2023 získali **MUDr. Alexandra Jungová (uprostřed)** a **MUDr. Evgeni D. Kavrakov (vpravo)** za publikaci „Vzácný syndrom, kde multioborová spolupráce pacientce významně pomohla“.



Závěr pátečního programu patřil velmi zajímavému a diskutovanému tématu „**Proč a jak léčit neuropatickou bolest u pacientů s bolestí dolní části zad**“. S celou problematikou a možnostmi léčby seznámila přítomné **prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.**, z FN Brno.

Základní informace o akci

Termín: 6.–7. 6. 2024

Místo konání: Hotel International, Brno

Prezident: prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FEAN, FANA

Registrovaní účastníci: 283

Akci podpořilo 22 partnerů

Těšíme se na viděnou na
**22. sympoziu praktické neurologie
v Brně ve dnech
5.–6. 6. 2025.**



Odborný program

- › Spinální stenózy
- › Neurooftalmologie
- › Paroxysmální neepileptické stavy v neurologii
- › Varia
- › Z historie neurologie
- › Soutěžní blok kazuistik
- › Neuroonkologie
- › Novinky v léčbě roztroušené sklerózy
- › Vzácnější autoimunitní onemocnění CNS
- › Proč a jak léčit neuropatickou bolest u pacientů s bolestí dolní části zad

ZLATÍ PARTNEŘI



STŘÍBRNÍ PARTNEŘI



Děkujeme všem partnerům za spoluúčast na realizaci tohoto Symposia.

ZESÍLENÁ OCHRANA

PROTI NEKONTROLOVANÝM FOKÁLNÍM ZÁCHVATŮM¹

◦ BEZPRECEDENTNÍ ÚČINNOST

Mimořádně vysoký podíl
pacientů s nekontrolovanými
fokálními záchvaty léčených
ONTOZRY® dosahuje
bezzáchvatovosti.^{2,3,4}

ONTOZRY®
cenobamát

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Ontozry 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

S: Cenobamatum 12,5 mg v jedné tabletě, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tabletě. **I:** Přídavná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vrozený syndrom krátkého QT. **ZU:** Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování a pokud se u nich objeví, mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc. Při zahájení podávání cenobamátu ve vyšších dávkách a při rychlém zvyšování dávek byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální. V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS (např. horečka, vyrážka spojená s postižením dalších orgánových systémů, lymfadenopatie, abnormální jaterní testy a eozinofilie) a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závislé na dávce. Lékaři mají postupovat s opatrností při předepisování cenobamátu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, u kterých se ví, že zkracují interval QT. Cenobamát nesmí být používán u pacientů s vrozeným syndromem krátkého QT. Obsahuje laktózu. **NÚ:** Velmi časté (> 1/10): somnolence, únava, sedace a hypersomnie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté (> 1/100 až < 1/10): stav zmatenosti, podrážděnost, dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti, diplopie, rozmazané vidění, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech, vyrážka, erytematózní vyrážka, vyrážka na kůži celého těla, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbilliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědění vyrážka a zvýšení jaterních enzymů. Méně časté (> 1/1 000 až < 1/100): hypersenzitivita, sebevražedné myšlenky. **IT:** Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS (př. alkohol, barbituráty a benzodiazepiny) může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Při souběžném podávání cenobamátu s fenytoinem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoinu nebo fenobarbitálu. Při souběžném podávání cenobamátu a klobazamu není nutná úprava dávky cenobamátu, může být ale nutné snížit dávku klobazamu. Souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozici cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání s lamotriginem může být zapotřebí vyšších dávek cenobamátu (200–400 mg/den) pro udržení účinnosti. Při souběžném podávání cenobamátu s karbamazepinem, kyselinou valproovou, lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepinem nejsou nutné úpravy dávkování. Cenobamát vykazoval na dávce závislou indukci CYP3A4 a snížení expozice [AUC] substrátu CYP3A4 u zdravých subjektů. Může být proto snížena účinnost hormonální antikoncepce při souběžném podávání s cenobamátem. Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP3A4 (př. midazolam). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2B6 (př. bupropion). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné snížit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2C19 (př. omeprazol). Cenobamát inhibuje transportér OAT3 zapojený do eliminace např. baricitinibu, cefakloru, empagliflozinu, penicilinu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmto léčivým přípravkům. **TL:** Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby. Kojení má být během léčby přípravkem Ontozry přerušeno. **D:** Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně, s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně. Doporučené titrační schéma je 12,5 mg 1. a 2. týden, 25 mg 3. a 4. týden, 50 mg 5. a 6. týden, 100 mg 7. a 8. týden, 150 mg 9. a 10. týden, cílová dávka 200 mg 11. a 12. týden. V případě nedosažení optimální kontroly záchvatů lze zvyšovat dávku nad 200 mg v krocích po 50 mg/den každé dva týdny až do maximální denní dávky 400 mg. **DRR:** Angelini Pharma S.p.A, Viale Amelia 70, 00181, Rome – Itálie. **Reg. č.:** Ontozry 12,5mg+25mg: EU/1/21/1530/001, Ontozry 50 mg: EU/1/21/1530/003, Ontozry 100 mg: EU/1/21/1530/006, Ontozry 150 mg: EU/1/21/1530/009, Ontozry 200 mg: EU/1/21/1530/012. **Uchovávání:** Nevžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 9. 11. 2023. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Reference:

1. Aktuální SPC přípravku ONTOZRY.
2. Specchio N et al. Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339.
3. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48 [incl. Supplementary Appendix].
4. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug;142(2):91–107.

 **Angelini
Pharma**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.,
Palachovo náměstí 5, 625 00 Brno, www.angelinipharma.cz

 **HARMONIAMENTIS**

www.harmoniamentis.cz

